2001. március 4.
142. évfolyam 9. szám

II

490 Ft

Orvosi Hetilap

9

2001

A hazai májtranszplantációk értékelése patológiai szempontból
Patonai Attila dr., Nemes Balázs dr., Görög Dénes dr., Kóbori László dr., Sótonyi Péter jr. dr., Fehérvári Imre dr., Weszelits Viola dr., Doros Attila dr., Dallos Gábor dr., Schaff Zsuzsa dr., Perner Ferenc dr. 435

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Egyszeri vinpocetin-infúzió agyi anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata territoriális típusú ischaemiás stroke-ot szenvedett betegeken
Gulyás Balázs dr., Bönöczk Péter dr., Vas Ádám dr., Csiba László dr., Bereczki Dániel dr., Boros István, Szakáll Szabolcs dr., Balkay László dr., Emri Miklós dr., Fekete István dr., Galuska László dr., Kerényi Levente dr., Lehel Szabolcs, Márián Teréz dr., Molnár Tamás dr., Varga József dr., Trón Lajos dr. 443

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A sella-tájék koleszterin-granulomája: új alternatíva a craniopharyngeoma elkülönítő kórisméjében?
Vajtai István dr., Kopniczky Zsolt dr., Buza Zoltán dr., Kovács József dr., Kovács Zsolt dr., Varga Zsuzsanna dr., Bodosi Mihály dr., Paulus Werner dr. 451

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Humán calicivírus-járvány kórházi osztályon
Reuter Gábor dr., Kucsera Sándorné, Somogyi Györgyné, Lencsés Gyöngyi dr., Szűcs György dr. 459

A PREVENCIÓ KÉRDÉSEI

A balzsamokkal és az illatanyagokkal szembeni érzékenység növekedése betegeink között
Katona Márton dr., Együd Katalin dr. 465

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 467

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 484

HÍREK 485

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 485

OH-QUIZ 486

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS

Springer

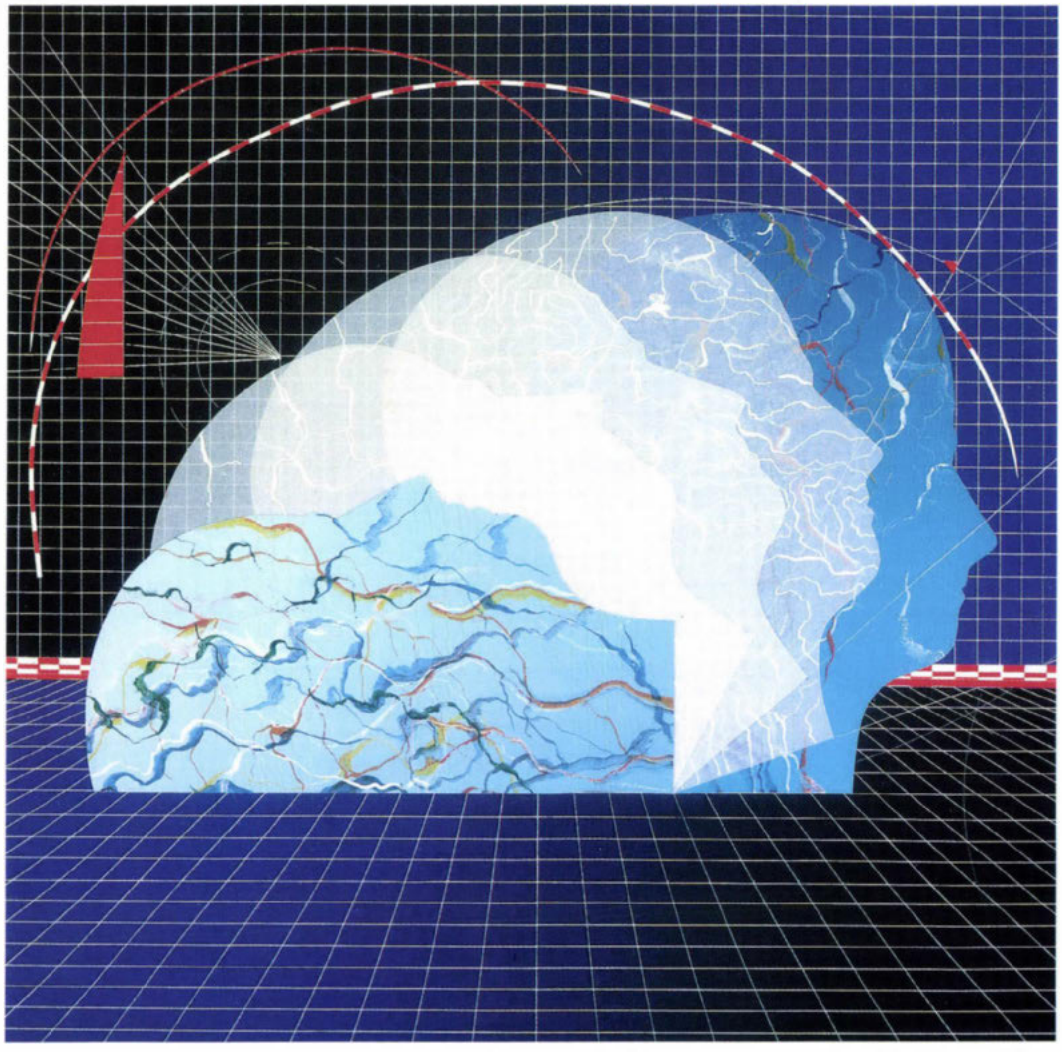
Markusovszky Alapítvány



ORV.HETIL.HU ISSN 0030–6002 142 (2001) 9 • 433–488 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

CAVINTON®

TABLETTA 5 MG, INJEKCIÓ 10 MG • (VINPOCETIN)



JAVALLATOK:

Különböző eredetű cerebrovaszkuláris, és vaszkuláris eredetű szemészeti és fülészeti kórképek

KOMPLEX HATÁSMÓDJA:

- *neuroprotektív hatás*
- *agyi metabolizmus serkentése*
- *az agyszövet mikrocirkulációjának javítása*

KÉRJÜK, OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!

RICHTER GEDEON RT.

2001 Centenáriumi év

ORVOSLÁTOGATÓ HÁLÓZAT 431-4010 • ORVOSTUDOMÁNYI FŐOSZTÁLY 431-5780

Hungarian Medical Journal

March 4., 2001. Volume 142. No. 9.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Pathological evaluation of different complications of orthotopic liver transplantation in Hungary
Patonai, A., Nemes, B., Görög, D., Kóbori, L., Sótonyi, P. jr., Fehérvári, I., Weszelits, V., Doros, A., Dallos, G., Schaff, Zs., Perner, F. 435

ORIGINAL ARTICLES

The hemodynamic and metabolic effect of a single-dose intravenous vinpocetine treatment in post-stroke patients
Gulyás, B., Bönöczk, P., Vas, Á., Csiba, L., Bereczki, D., Boros, I., Szakáll, Sz., Balkay, L., Emri, M., Fekete, I., Galuska, L., Kerényi, L., Lehel, Sz., Márián, T., Molnár, T., Varga, J., Trón, L. 443

CLINICAL STUDIES

Cholesterol-granuloma: a new alternative in the differential diagnosis of craniopharyngiomas?
Vajtai, I., Kopniczky, Zs., Buza, Z., Kovács, J., Kovács, Zs., Varga, Zs., Bodosi, M., Paulus, W. 451

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Human calicivirus outbreak in hospital
Reuter, G., Kucsera, S., Somogyi,Gy., Lencsés, Gy., Szűcs, Gy. 459

QUESTIONS OF PREVENTION

Increased sensitivity to balsams and fragrances among our patients
Katona, M., Együd, K. 465

FROM THE LITERATURE 467

LETTERS TO THE EDITOR 484

NEWS 485

OH-QUIZ 486

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos 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 16 000,– Ft, fél évre 9000,– Ft, negyedévre 5000,– Ft.
Egyes szám ára 490,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 9. szám – 2001. március 4.

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., 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., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Tolnay Edina 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), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), 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 Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS

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.

10. „Az Orvosi Hetilap egységes arculatának érdekében a megjelenő munkák helyesírásánál az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest. 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak."

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.: 857. 1463

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 hazai májtranszplantációk értékelése patológiai szempontból

Patonai Attila dr.[1], Nemes Balázs dr.[2], Görög Dénes dr.[2], Kóbori László dr.[2], Sótonyi Péter jr. dr.[2], Fehérvári Imre dr.[2], Weszelits Viola dr.[2], Doros Attila dr.[2], Dallos Gábor dr.[2], Schaff Zsuzsa dr.[1] és Perner Ferenc dr.[2]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológia és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)[1]
Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)[2]

A szerzők a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikáján 1995 januárjától 1999 decemberéig 74 betegen 81 alkalommal elvégzett ortotopikus májátültetés eredményeit vizsgálják elsődlegesen a rejectiók és egyéb posztoperatív szövődmények patológiájának figyelembevételével. A májtranszplantáció kapcsán elvégzett biopsziás vizsgálatokra, valamint az autopsziás esetek feldolgozására az egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében került sor. A közel öt éves időszak alatt a transzplantált májakból vett 205 vastagtű-biopszia, továbbá 74 explantált máj, 7 retranszplantált máj allograft és 22 autopsziás eset került elemzésre. A transzplantációk indikációját első helyen a különböző etiológiájú cirrhosis (n = 57) képezte. Ezt követték az akut májelégtelenség (n = 10), valamint a daganat (n = 7) miatt transzplantációra került esetek. Nemzetközileg meghatározott és elfogadott „protokoll" időpontban vett biopsziás („0", 7 napos, 6 és 12 hónapos) anyagot 116 esetben, „nem protokoll" (a graft diszfunkciója miatt vett) biopsziás anyagot 73 esetben vizsgáltak. Különböző súlyosságú akut rejectio 62 alkalommal fordult elő. Szövettanilag igazolt krónikus rejectiót 7 esetben tapasztaltak. Ezek közül 4 jellegzetes „eltűnő epeutak szindrómának", egy habos sejtes arteriopathiának, kettő nem definiálható epeútvesztéssel járó elváltozásnak felelt meg. A halálesetek oka 9 alkalommal a beültetett graft elégtelensége, egy esetben több szervi elégtelenség, 3 betegnél szeptikus sokk, további 4 esetben kivérzés, 2 alkalommal kardiális elégtelenség és 3 betegnél egyéb elváltozás volt. A szerzők a hazai eredmények alapján megállapítják, hogy a patológiai vizsgálatnak jelentős szerepe van a májtranszplantáció kapcsán a donor máj állapotának megítélésében, a beültetett májban gyakori akut, valamint a ritkább krónikus rejectio értékelésén kívül a fellépő további fontos szövődmények differenciál-diagnosztizálásában.

Kulcsszavak: májátültetés, akut-krónikus allograft-rejectio, biopszia

Pathological evaluation of different complications of orthotopic liver transplantation in Hungary. A total of 81 orthotopic liver transplantations were performed on 74 patients between January 1995 and December 1999 at the Department of Transplantation and Surgery of the Semmelweis University in Budapest. Indication for transplantation was liver cirrhosis in 57 cases, 10 patients were transplanted due to fulminant liver failure, while 7 patients underwent transplantation because of liver metastasis of different semimalignant tumours. During the above period, retrospective studies on 205 pre- and posttransplantation liver biopsies, 74 explanted livers, 7 explanted liver grafts and 22 autopsy cases were performed at the First Institute of Pathology and Experimental Cancer Research of the Semmelweis University in Budapest. A number of 116 protocol biopsies (dates as zero time, 7th day, 6th month and 12th month) and 73 non-protocol biopsies (taken due to liver allograft dysfunction) were analysed. Different gradings of acute rejection – characterised by trias of portal inflammation, venous endothelitis and bile duct damage – were detected in 62 cases. Chronic rejection occurred in 7 patients, with 4 cases of vanishing bile duct syndrome and one of the case of foam cell arteriopathy, add to 2 cases of chronic rejection characterized by undetermined bile duct damage. The present study includes the evaluation of 22 autopsy cases according to liver transplantation in Hungary, with the finding that liver allograft insufficiency was the main cause of mortality. Authors conclude that pathomorphological analysis has an important role in relation to liver transplantation.

Key words: liver transplantation, acut and chronic allograft rejection, biopsy

Rövidítések: OLTX = „orthotopic liver transplantation" (ortotopikus májátültetés); HCC = hepatocellularis carcinoma; CCC = cholangiocellularis carcinoma; VBDS = vanishing bile duct syndrome („eltűnő epeutak" tünetegyüttese); PAS = perjódsavas-Schiff reakció; PBC = primer biliaris cirrhosis; PTLD = „posttransplantation lymphoproliferative disease" (transzplantációt követően kialakuló lymphoproliferativ betegség); CMV = citomegalovírus; AST = aszpartát-transzamináz; ALT = alanin-transzamináz; ALP = alkalikus foszfatáz; α-GST = alfaglutation-S-transzferáz; MOF = „multi organ failure" (többszervi elégtelenség); RAI = rejectio aktivitási index; PSC = primer sclerotisáló cholangitis; GIST = gastrointestinalis stromalis tumor

1963-ban *Starzl és munkatársai* végeztek először sikeresnek mondható – több mint másfél évnyi túlélést biztosító – OLTX-et. Ezt követően a 80-as évektől napjainkig a korszerű, hatásos immunszuppresszív terápiás lehetőségek megjelenésével az Egyesült Államokban és Nyugat-Európában a májtranszplantációt egyre gyakrabban és jobb eredményekkel alkalmazzák krónikus és akut végállapotban lévő májbetegségek („end stage liver diseases") gyógyítására, abban az esetben, mikor a májbetegség már egyéb módszerrel nem kezelhető (9, 14, 15).

Hazánkban, 1983-ban *Szécsény és mtsai* a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikáján végeztek először OLTX-t. Az ezt követő években még 3 alkalommal került sor májtranszplantációra, majd 1995 januárjától szervezett program keretében kezdődtek el a rendszeres májátültetések a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján (24). A májátültetésekhez szükséges patológiai vizsgálatokra (explantátumok, protokoll és nem protokoll biopsziák), továbbá az autopsziák értékelésére az I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben került sor.

Közleményünk célja, hogy a biopsziás és autopsziás anyagok retrospektív analízise alapján képet nyújtsunk a hazai májtranszplantációk után fellépő szövődmények patológiai vonatkozásairól. Szeretnénk felhívni a figyelmet a patológiai vizsgálatok jelentőségére a transzplantátumból biopsziával igazolt olyan elváltozások esetében, mint az akut és krónikus rejectio, az alapbetegség kiújulása, posztoperatív eltérések vagy infekciók megjelenése, valamint az ezek kapcsán felmerülő differenciál-diagnosztikai problémákra.

Anyag és módszerek

1995 januárja és 1999 decembere között 74 betegnél 81 májátültetés történt, melyek között 8 retranszplantáció szerepelt. A transzplantáltak között 5 gyermek volt. A transzplantációk indikációit az *1. táblázat* mutatja. Összesen 74 májtranszplantált betegtől származó 81 explantátum anyagát és a transzplantált májakból vett 205 tűbiopsziás anyagot vizsgáltunk. A biopsziás anyagok és explantátumok megoszlását a *2. táblázat*ban foglaltuk össze.

A májbiopsziás anyagokat két csoportra osztottuk:

a) Elkülönítettük az ún. protokoll szerint vett biopsziás mintákat, melyek vételére meghatározott időpontokban, a graft állapotától függetlenül került sor. A nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a következő *„protokoll"* szerint vettünk tűbiopsziás mintát:

1. táblázat: A hazai májtranszplantáció megoszlása etiológia alapján (n = 47)

Indikáció	Etiológia	Esetszám
Cirrhosis	HCV	24
	cryptogen	4
	primer biliaris (PBC)	6
	PSC	5
	autoimmun	5
	alkoholos	10
	szekunder biliaris	1
	Wilson-kór	1
	cirrhosis összesen	56
Congenitalis fibrózis (máj + vese)		1
Cirrhosis + HCC		1
HCC cirrhosis nélkül		1
CCC		1
Tumormetasztázis		
leiomyosarcoma		1
malignus carcinoid		1
GIST		1
Toxikus májnekrózis/akut májelégtelenség		10
Budd-Chiari-szindróma + magasan differenciált HCC		1
Összesen:		74

2. táblázat: A donor májból és a májallograftból vett biopsziás minták megoszlása (n = 205)

Biopsziák	Esetszám
Protokoll	
a./Preperfúziós	16
b./Posztperfúziós („0".biopszia)	58
7. nap	30
6. hónap	16
12. hónap	12
Összesen protokoll	132
Nem protokoll	73
Biopszia összesen	205

– donor májból vett *preperfúziós* biopsziás minta;

– graft állapotát közvetlenül a reperfúziót követően mutató, ún. *nulla* időpontban vett biopsziás minta *(„0" vagy „zero time biopsy")* (2, 4);

– *7. napon* vett kontroll biopsziás minta;

– *6. és 12. hónapban* vett – a graft aktuális állapotát mutató kontroll biopsziák;

– az egyéves posztoperatív túlélést követően az *évenként* egyszeri anyagvétel (2, 31).

Megjegyzendő, hogy a protokollhoz hozzátartozik az ötéves túlélés után 2 évenként rutinszerűen végzett biopszia, azonban ilyen anyagunkban még nem szerepel (28).

b) Gyakran szükséges a graft romló funkcióinak hátterében a graftkárosodás mértékét és jellegét hisztológiai vizsgálattal is megerősíteni, továbbá annak súlyossági fokát megállapítani. Az akut rejectio megfelelő elbírálásához minimálisan 5 portális terület állapotát kell megfigyelnünk és értékelnünk (6). Az akut rejectiók értékeléséhez a Banff-rendszert (6), a krónikus hepatitisek aktivitásának megítéléséhez a módosított Knodell-indexet használtunk. Az akut rejectio súlyosságának meghatározásához az általunk is alkalmazott Banff-konszenzus (1994) (6) alapján elfogadott és kidolgozott tézisek használatát javasoljuk. Az akut rejectio aktivitása ezenkívül számos különböző külföldi transzplantációs centrumban dolgozó munkacsoport által kidolgozott klasszifikáció szerint is meghatározható (5, 13). A megadott értékek szerint az akut rejectio súlyossága a portalis infiltrátum jellege, az epeutak érintettsége és a vénás endothel gyulladásos elváltozásai alapján 0–9-ig terjedő fokozatba sorolható. Ennek alapján az akut rejectióként értékelt biopsziás minta az ún. RAI (Rejectio Aktivitási Index) alkalmazásával enyhe, közepes vagy súlyos fokúnak minősíthető. RAI ≤ 4 érték esetében enyhe, RAI = 4–6 pontértékek között közepes fokú, RAI ≥ érték felett pedig súlyos fokú akut rejectióról beszélünk (6).

3. táblázat: Az allograftok rejectiós elváltozásainak megoszlása a vizsgált májbiopsziás mintákban (n = 62+7)

Biopsziavétel ideje		< 1 hó	1-6 hó	> 6 hó
Rejectiók megoszlása (esetszám)				
Akut rejectio	(n=62, 100%)			
enyhe	33 (51, 2%)	26	5	2
mérsékelt	25 (41, 9%)	24	1	-
súlyos	4 (6, 9%)	4	-	-
Krónikus rejectio	(n=7)			
vanishing bile duct szindrómával	4	-	1+1*	1+1*
habos sejtes arteriopathiával	1	-	-	1
nem definiálható epeútvesztéssel	2	-	-	2

* retranszplantáció

4. táblázat: A hazai májallograft retranszplantációk a klinikai eltérések és az eltávolításra került graft vizsgálata alapján (n = 7)

Klinikailag észlelt eltérések	Patológiai elváltozás	Esetszám
Súlyos akut rejectio, emelkedett májenzimek (AST, ALT), icterus	Masszív fokális és konfluáló májsejtnekrózis, súlyos portalis gyulladás, endothelitis, R3 súlyos akut rejectio	1
Arteria hepatica-trombózis	Masszív, konfluáló részben intraparenchymalis, részben subcapsularis májnekrózis	2
Elégtelen arteria hepatica-működés beinduló, majd fokozatosan romló májfunkció, icterus	Multifokális infarktusok és nekrózisok a májgraftban centrolobularis nekrózis, cholestasis, epeductus-proliferáció, R1 enyhe akut rejectio	1
Emelkedett májenzimek (ALP, GGT), súlyos icterus, krónikus rejectio	Krónikus rejectio, cholangitis, cholangiofibrosis, erős intracanalicularis és intracelluláris cholestasis	3

Az ún. *„nem protokoll"* biopsziák vizsgálatára különböző időpontokban klinikailag manifesztálódó graftdiszfunkció esetén (icterus, emelkedett ALT-, AST-, ALP-, GGT- és újabban α-GST-érték) került sor (32).

A biopsziák alkalmával nyert és az explantátumokból készült minták egy része hagyományos, más része gyorsított, vákuummal kombinált mikrohullámmal működő hisztoproceszzorral került paraffinos beágyazásra, melynek során az értékelhető anyag már egy óra múlva rendelkezésünkre állt (16).

A metszetek fixálása 10%-os neutrálisra pufferezett formalinban, víztelenítése hagyományos módszerrel történt. A metszetek szövettani festésére a rutin HE (hematoxylin-eosin) festésen kívül PAS, E-PAS (emésztett-PAS) reakciót, bizonyos esetekben picrosyrius, Shikata-féle orcein és Berlini-kék festések mellett fagyasztásos eljárást is alkalmaztunk.

Eredmények

16 esetben értékeltünk *donor májból vett biopsziás szövetmintát.* Vizsgálatunk során a donor májak minden esetben beültetésre alkalmasnak bizonyultak. Három esetben teljesen ép májat, 6 esetben kiscseppes zsíros degenerációt (a zsírtartalom 10–30% között volt), 2 alkalommal mérsékelt fokú fibrosis és 6 mintában különböző mértékű lipofuscinosist észleltünk. Enyhe, aspecifikus hepatitist 2 alkalommal láttunk. Mind a 16 máj működése műtét alatt beindult, egy esetben az elégtelen artériás keringés progresszív májelégtelenséget eredményezett *(1. ábra).*

Az 58 *posztperfúziós „nulla időpontban vett" biopsziás anyagban* – ezeket közvetlenül a máj beültetése után a reperfúzió (revascularisatio) megindulását követően, egy órán belül vettük – kettő kivételével minden esetben észlelhető volt a beültetett máj adaptációs károsodása, melyet a szakirodalom prezervációs károsodás néven említ. A prezervációs károsodás jelensége anyagunkban, 5 esetben unicelluláris nekrózisban és 20 esetben ún. sebészi hepatitisben nyilvánult meg. A posztperfúziós minták közül 62-ben különböző mértékű akut rejectiót és 7 krónikus rejectiót észleltünk. A vizsgált minták közül 24-ben nem volt jelentősebb kóros eltérés *(3. táblázat).*

Az akut rejectiót változó mértékű portalis gyulladás, endothelitis, valamint epeútkárosodás jellemezte *(2. ábra).* A vizsgált akut rejectiók között leggyakrabban (51,2%) enyhe (R1) fokú rejectio fordult elő, ennél kevesebb (41,9%) volt a mérsékelten súlyos (R2) esetek száma *(3. ábra),* míg legritkábban (6,9%) súlyos fokú (R3) akut rejectióval találkoztunk *(3. táblázat).* Az eddig észlelt akut rejectiókhoz minden alkalommal társult különböző súlyosságú intracelluláris jellegű cholestasis. A súlyos, akut rejectióban néhány sejtre korlátozódó nekrózist és két mintában apoptotikus májsejtek megjelenését is észleltük.

Krónikus rejectiót a vizsgált, több mint kétéves periódus alatt 7 esetben diagnosztizáltunk. A transzplantált 74 beteg közül 7 esetben volt szükség az allograft eltávolítására *(4. táblázat),* ezek közül 3 alkalommal krónikus rejectio okozta a beültetett májgraft elégtelenségét. Az egyik esetben a krónikus rejectio cholangitisszel, a másik esetben cholangiofibrosissal társult. Epeútvesztéssel, epeutak eltűnésével (VBDS) járó krónikus rejectiót két alkalommal, habos sejtes arteriopathiát egy esetben tudtunk igazolni *(4. ábra).*

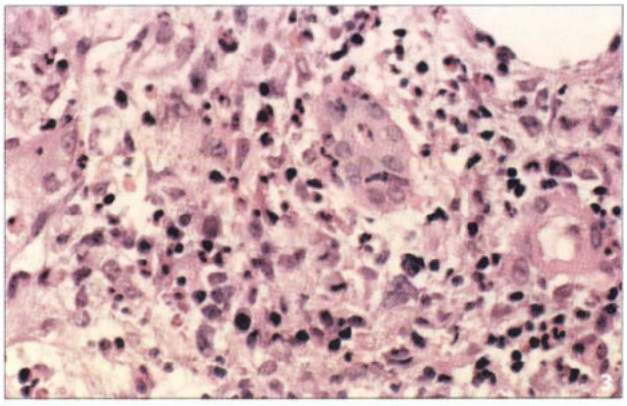
A vizsgálatunkban szereplő betegek poszttranszplantációs anyagaiban több esetben észleltük az alapbetegség kiújulását. Egy beteg, aki cholangiocellularis carcinoma miatt lett transzplantálva, 3 hónappal az OLTX után hunyt el generalizált áttétek kialakulása következtében, a tumor multiplex megjelenése a graftban is jól észlelhető volt *(5. ábra).* A biopsziás minták között különböző aktivitású, visszatérő HCV-hepatitist 24 esetből 16 alkalommal, a graftban rekurráló autoimmun hepatitist egy alkalommal észleltünk.

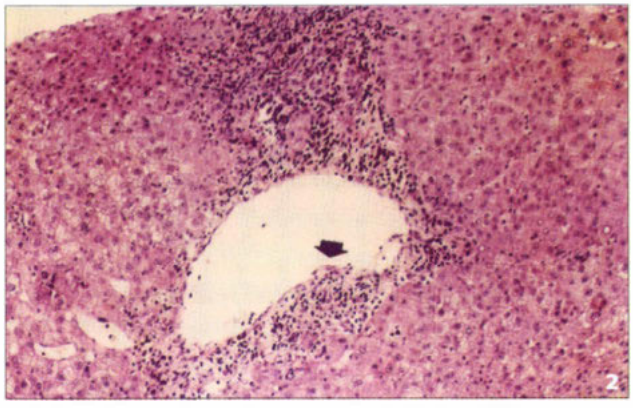
A 74 májtranszplantált beteg közül ezen összefoglaló leadásáig eltelt időszakban 22 (27%) beteget vesztettünk el. Az elhalálozások okai közül a leggyakoribbak: graft elégtelensége, szeptikus állapot, vérzés és kardiális elégtelenség *(5. táblázat).*

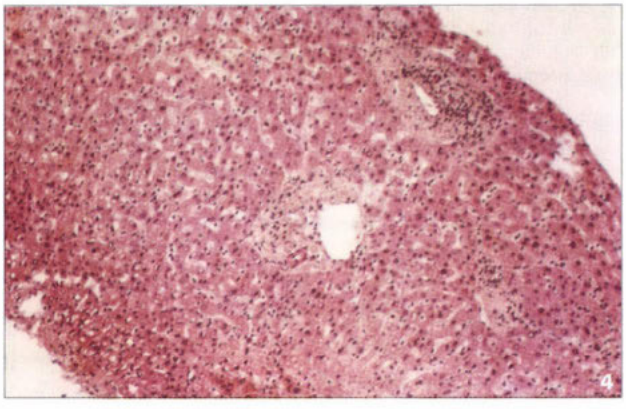
5. táblázat: A májtranszplantációt követően elhunytak haláloki megoszlása (n=22)

Diagnózis	Esetszám (%)
Graftelégtelenség	9 (41)
akut rejectio	1
krónikus rejectio	2
cholangiofibrosis, cholangitis	1
arteria hepatica-trombózis	1
panlobularis masszív májnekrózis	1
HCV-rekurrencia, fibrosis	1
rekurráló autoimmun hepatitis	1
vena cava-torzió, nekrózis	1
Szeptikus állapot, szepszis	3 (13,6)
MOF (többszervi elégtelenség)	1 (4,54)
Tályogosodó pneumonia	1 (4,54)
Vérzéses sokk, kivérzés	4 (18,18)
Kardialis elégtelenség	2 (9,09)
Generalizált tumorrecidíva (CCC)	1 (4,54)
Vérzéses agylágyulás	1 (4,54)
Összesen	22 (100)







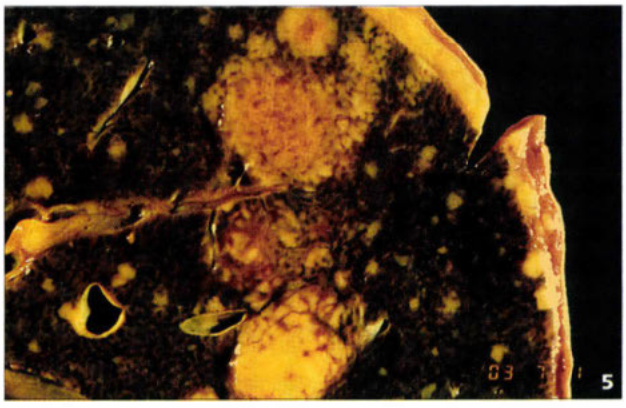


1. ábra: Az arteria hepatica trombózisa miatt kialakult nekrózisok (világos területek) májallograftban

2. ábra: Súlyos fokú (R3) akut rejectio
Jellegzetes a hepaticus véna subendothelialis infiltrációja, a venulitis. A nyíllal jelölt szakaszon az endothel római vízvezetékhez hasonlóan megemelkedik, endothelitis alakul ki. (HE, X 100)

3. ábra: Mérsékelten súlyos fokú (R2) akut rejectio
Jól megfigyelhető portalisan főként lymphoidok és eozinofil sejtekből álló jellegzetes, gyulladásos infiltrátum kialakulása. (HE, X 100)

4. ábra: Krónikus rejectio epeútvesztő szindrómával (VBDS)
A kis epeutak eltűnnek a portalis traktusok jelentős részéből, helyettük gyér lymphoid-sejtes infiltráció és fibrosis jelenik meg. (HE, X 100)



5. ábra: Cholangiocelluláris májrák (CCC) kiújulása májallograftban

Megbeszélés

Az átültetésre szánt máj állapotának megítélését a sebész végzi a donor máj makroszkópos vizsgálatával, melyhez a patológus is csatlakozhat a beültetendő máj gyorsfagyasztásos vagy mikrohullámú technikával készült preperfúziós minta szövettani értékelésével. Néhány esetben – főként a recipiens májban lévő tumor vagy akut májnekrózis jelenléte esetén – szükség lehet a transzplantáció alatt is patológiai vizsgálat elvégzésére. A preperfúziós donor máj-biopszia jelentősége abban van, hogy számos, a donor máj átültetését kizáró elváltozás vagy eltérés mellett további, a graft működését befolyásoló elváltozások is értékelhetőek (12, 25).

Nemzetközileg elfogadott szempontok szerint a hisztológiai vizsgálat alapján beültetésre akkor *nem* tartjuk alkalmasnak a donor máját, ha abban a következő elváltozásokat lehet találni:

– *súlyos* fokú, tehát a májlebenykék volumenének több mint 60%-ában (az University of Nebraska Medical Center adatai szerint ezen érték csak 45% lehet) nagycseppes (macrovesicularis) *zsíros degeneráció;*

– multifokális vagy extenzív *hepatocellularis nekrózis;*

– súlyos, a lebenykékbe terjedő krónikus portalis *gyulladás;*

– prominens periductularis vagy *„bridging"* – vagyis a portalis tereket hídszerűen összekötő – *fibrosis* vagy *cirrhosis.* Az interlobularis fibroticus szeptumok maximális szélessége nem haladhatja meg az epeductusok átmérőjét;

– centrális *nekrotikus* részt tartalmazó *granulomatosus* eltérés;

– *malignus* elváltozás.

Az enyhe (< 30%), illetve mérsékelt (30–60%) fokú nagycseppes elzsírosodás, valamint a kiscseppes elzsírosodás és a lipofuscinosis viszont nem képezi a májátültetés kontraindikációját (21).

A *prezervációs károsodás* szövettani megjelenése leggyakrabban sinusoidalisan a neutrofil granulocyták halmozott megjelenésében, az ún. „sebészi hepatitis"-ben, néha a jellegzetes, a kis nagyítással pöttyösnek látszó kép miatt „spottyform"-nak nevezett egysejtes (unicelluláris) hepatocellularis nekrózis formájában, máskor ballonszerűen duzzadt, elhaló májsejteket körülvevő microabscessusok képében jelentkezik (11). Egyes szerzők szerint, ha a „nulla" időpontban vett biopsziás anyagban nagyszámú neutrofil leukocytát észlelünk, az egyértelműen hajlamosít primer graftelégtelenségre, esetleg későbbi rossz graftfunkcióra (4).

A poszttranszplantációs elváltozások igen sokfélék lehetnek, melyek közül a fontosabbakat a következőkben emeljük ki.

A fontosabb posztoperatív szövődmények: (18, 26)

- ischaemiás direkt májkárosodás, cholestasis, hiperakut rejectio;
- a sebészi komplikációk, artériás–vénás rendszer és epeutak elváltozásai (különösen a porta hepatis területe), az anasztomózisok komplikációi;
- immunológiai mechanizmussal kifejlődő gyakoribb akut és később ritkább, krónikus rejectio;
- fertőzés, opportunista infekció megjelenése a graftban;
- az előzőeknél általában ritkábban az alapbetegség kiújulása (rekurrencia, reaktiváció);
- PTLD, alkalmanként gyógyszer okozta károsodás fordulhatnak elő.

A *hiperakut rejectio* vagy más néven antitest-mediálta (humorális) kilökődési reakció esetében a kilökődést közvetlenül a beültetett szerv antigénjei (ezek leggyakrabban az I. osztályú MHC antigének) ellen termelődő antitestek okozzák a transzplantációt követően akár néhány óra múlva, de előfordulhat egészen a poszttranszplantációs 7. napig. Megállapítható, hogy ez a típusú rejectio a vese és szív allograftok esetén viszonylag gyakori, a májátültetés esetében viszont elég ritka és lassabban fejlődik ki, mint az előzőekben említett két szerv esetében. A hiperakut rejectióban szövettanilag kiterjedt koagulációs és vérzéses nekrózisnak megfelelő elváltozásokat lehet észlelni, melyhez gyakran társul az ép, vagy károsodott (nekrotizáló) artériákban, valamint vénákban a fibrintrombusok képződése. Jellemző lehet az immunhisztokémiailag kimutatható IgM és C1q komplexek jelenléte, a korai stádiumban IgG és C3 depozitumok megjelenése. A hisztológiai kép nagymennyiségű vörösvértest és sinusoidalis granulocyta felhalmozódását mutatja, hasonlóan a prezervációs károsodáshoz (20). A diagnózis felállításához feltétlenül ki kell zárni a graft arteria hepatica vagy vena hepatica trombózisát.

Az allograft egyik leggyakoribb és legtöbb problémát okozó elváltozása az *akut rejectio,* mely anyagunkban különböző súlyosságban, de nagy gyakorisággal volt jelen.

Ez a leggyakoribb típusú kilökődési reakció, főként specifikus sejtek (T-lymphocyták és lymphoblastok, eozinofil granulocyták, monocyták) közvetítésével megindított cellularis immunválasz. Az akut rejectio a transzplantációt követő 7. és 60. nap között lép fel leggyakrabban és klinikai tünetein kívül, igen jellegzetes szöveti képet is mutat (1, 8, 20). Az akut rejectio immunológiailag leginkább az epeductusok hámsejtjei és a portalis vagy centrális vénák endothelsejtjei ellen irányul. A kilökődött emberi májallografton végzett vizsgálatok a II. osztályba tartozó MHC antigénjei közül a HLA-DR/Ia típusú antigének fokozott expresszióját igazolták a májgraft epeútjainak hámsejtjeiben (7). Szintén máj allograft-biopsziákon végzett vizsgálatok szerint, az I. osztályú MHC komplex HLA-A és HLA-B antigénjeinek fokozott megjelenése az akut rejectiók 81%-ában bizonyítható, továbbá ezen antigének ilyenkor a hepatocyták sejtmembránján is kimutathatók (20, 29, 30).

Az akut rejectiót hisztopatológiailag jellegzetes triász jellemzi:

- Kevert típusú, de főként lymphocytákból, aktivált lymphoblastokból, mononukleáris sejtekből (monocyta, makrofág) álló *portalis gyulladásos infiltrátum* kialakulása, melyben gyakran jelentős számban eozinofil és neutrofil granulocyták is megtalálhatók (7, 10).
- A *kis epeductusok károsodása,* melyet a hámsejtek dysplasiás eltérései (például sejtmag-deformáció, sejtmag-irregularitás és -inhomogenitás), az epehámsejtek között lymphoid elemek megjelenése észlelhető.
- Az akut rejectiós epizód másik ugyanilyen fontos immunológiai célpontja a portalis vagy terminalis hepaticus vénák endothelrétege. Ezért további jellegzetes, jól definiálható elváltozás a vénák subendothelialis gyulladása, amely endothelitis, venulitis formájában jelentkezik.

A három elváltozás közül minimálisan kettő jelenléte szükséges az akut rejectio diagnózisának megállapításához. Ezt megerősíti, ha az epeductus-károsodás és/vagy a vénás endothelitis mértéke több mint 50%-ban van jelen a biopsziás mintában.

További járulékos elváltozás lehet még a lobularis gyulladás, a centrolobularis nekrózis, arteritis és a portalis tereket hídszerűen összekötő gyulladás, az ún. „inflammatory bridging" jelensége is (6, 20).

Minthogy a *krónikus rejectio* diagnózisa a betegre nézve egyértelműen súlyos következményekkel jár – ekkor gyakran új máj beültetése válik szükségessé –, ezért ebben az esetben különösen fontos a megfelelő szövettani diagnózis.

A krónikus rejectio hisztopatológiai jellemzői közül a fontosabbak:

- Az *epeútvesztés,* vagy más néven ductopenia, az egyik leggyakoribb és legfeltűnőbb elváltozás. Az epeútvesztés azonban előfordulhat ritkán akutan, az átültetést követő 2. hét körüli időpontban (19, 20). A diagnózis megadható, ha a kis (35–60 μm) epeutak eltűnését a portalis traktusok több mint 50%-ában észleljük. Ezt a jellegzetesen epeútvesztéssel járó állapotot a szakirodalom az eltűnő epeutak tünetegyüttesének VBDS-nek („vanishing bile duct syndroma") nevezi. Megjegyzendő, hogy az epeútvesztéssel járó krónikus rejectio diagnózisához minimálisan 20 portalis traktus vizsgálatára lenne szükség. A szövettani vizsgálatkor a biopsziás mintában ennyi portalis terület csak igen ritka esetben észlelhető, ezért tekintve az igen fontos következményeket, gyakran több, egymást követő biopsziavételre kerülhet sor (19, 20, 22).
- A biopsziás anyagban ritkán látható, ám annál jellegzetesebb elváltozás a *habos sejtes* vagy ún. *„foam cell" obliteratív arteriopathia.* Ilyenkor a közepes méretű hepaticus artériák lumenének elzáródását észleljük. Ennek

oka, hogy az artéria subintimalis rétegében habos citoplazmájú makrofág jellegű sejtek felszaporodása jön létre. Egyes külföldi kutatók által végzett hisztometriás vizsgálatok szerint a krónikus rejectio progressziója során nemcsak a kis epeutak, hanem a kis (< 35 μm) arteriolák is eltűnnek a portalis területekből. Mivel az emberi máj epeútjainak vérellátását jelentős részben ezek az artériák biztosítják, így az immunológiai okok mellett az epeutak ischaemiás károsodásának is jelentős szerepe lehet azok portalis traktusból való eltűnésében (23).

– További, viszonylag gyakrabban megfigyelhető elváltozás a krónikus rejectióban a *perivenularis sclerosis, a centrolobularis májsejtek „kimaradása, kicsepegése"*, az ún. „hepatocyta dropout" jelensége (20).

A krónikus rejectio az akut rejectiónál jóval ritkább, általában lassan kifejlődő, progresszív, a májallograftok 5–10%-ában előforduló elváltozás, melynek megjelenésére a transzplantációt követő 60. nap után számíthatunk (32). Igen gyakran korábbi mérsékelt vagy kis fokú („low grade") akut rejectiók talaján alakul ki és jellegzetes szövettani képet mutat. Sokszor szerepel az előzményben folyamatosan fennálló, terápiarezisztensnek bizonyuló akut rejectio. Ez a megállapítás a hazai krónikus rejectiók esetében is helytálló.

A transzplantáció után főként az immunszuppressziós kezelés mellékhatásának tulajdonítható *infekciós szövődmények* megjelenése a beteg különböző szerveiben gyakori. A fertőzést esetenként ki lehet mutatni a beültetett graftban is. A legjelentősebb kórokozók a különböző vírusok, gombák, baktériumok és előfordulhatnak protozoonok (Toxoplasma, Pneumocystis carinii) is. A vírusok közül is kiemelkedő jelentősége van a CMV-nek (cytomegalovírus) és az EBV-nek (Epstein–Barr-vírus). A CMV-hepatitis az allograft egyik leggyakoribb virális infekciója és mint erre utaltunk, valószínűleg a krónikus rejectio fontos rizikófaktora (27). Újabban finn szerzők elvégzett, in situ hibridizációs vizsgálatai alapján, a krónikus rejectio jeleit mutató májgraft-biopsziákban perzisztáló CMV–DNS genomrészleteket mutattak ki, melyek expresszióját különösen magasnak találták az epeút hámsejtjeiben és a vascularis epithelsejtekben. Ennek alapján feltételezhető, hogy a CMV-infekció egy jelentős rizikófaktora lenne a krónikus rejectiónak. Egyértelmű összefüggést találtak a CMV-infekción átesett májtranszplantáltak, valamint a kialakult VBDS között. Feltételezik, hogy a CMV-infekció és a HLA-DR-azonosság egymástól kölcsönösen függő VBDS kifejlődésére hajlamosító rizikófaktorok lehetnek (17, 22).

Az EBV-fertőzésnek az esetleg később fellépő PTLD kialakulásában tulajdonítanak szerepet. Ritkább az adeno- és herpeszvírusok által okozott infekció, főként gyermekkorban alakul ki és szintén virális hepatitis képében jelentkezik. A gombák közül az Aspergillus fumigatus és a Candida-fajok előfordulása a leggyakoribb (31).

A HCV, HBV, PBC, PSC, autoimmun betegségek és bizonyos primer májtumorok kapcsán végzett májátültetés egyik jelentős poszttranszplantációs szövődménye az alapbetegség kiújulása a graftban (rekurrencia, reaktiváció) (3).

Előfordulhat a már említett PTLD kialakulása, melyet különösen fontos a kiújuló HCV-infekciótól és az akut rejectiótól elkülönítenünk (18).

A patomorfológiai elemzés a májátültetés csapatmunkájának nélkülözhetetlen eleme. A feldolgozott anyag alapján a következőket emelhetjük ki. A májtranszplantáció során nemzetközileg elfogadott morfológiai kritériumok alkalmazása az egyes differenciál-diagnosztikai csoportokban jól alkalmazható volt, a klinikai kórlefolyás egyezett a hazai betegek esetében is. A klinikai kép alapján a donor májakat valamennyi esetben beültetésre alkalmasnak találtuk és ezt a hisztológiai vizsgálat is igazolta. A májexplantátumok vizsgálata alapján rekonstruált OLTX-indikációk köre a nemzetközi tapasztalattal nagy vonalakban megegyező, beleértve a tumoros indikációk trendszerű csökkentését. Hiperakut rejectiót és PTLD megjelenését nem észleltük. Az alapbetegség kiújulását 16 alkalommal, mint különböző súlyosságú HCV-hepatitist, egy alkalommal cholangiocellularis carcinoma esetében láttuk, valamint egy autoimmun hepatitis formájában észleltük.

A „nem protokoll" biopsziák az akut rejectio diagnózisát kevés kivételtől eltekintve megerősítették, a súlyosság mértékének jelzésével a gyógyszeres kezelés megkezdésének, illetve folytatásának eldöntésében segítséget nyújtottak. Az esetek több mint felében a rejectio ezen észleléskor még csak első stádiumú volt. Krónikus rejectiót mindössze 7 esetben észleltünk, valamennyi esetben legalább 6 hónappal az OLTX után. A patológiai vélemény és a klinikum alapján 3 esetben krónikus rejectio miatt retranszplantációra is lehetőség volt. A többi esetben retranszplantációra súlyos akut rejectio és artériás keringészavar következtében kialakult nekrózis miatt került sor.

Megállapítható, hogy az OLTX utáni mortalitásért legnagyobb részben a májelégtelenség (graftelégtelenség) volt a felelős, de jelentős a szeptikus állapotok és a MOF szerepe is a posztoperatív elhalálozásban.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a patomorfológiai vizsgálatnak kiemelkedő jelentősége van: a donor máj állapotának megítélésében, a májátültetést követően kialakuló elváltozások differenciál-diagnosztikájában, az akut és krónikus rejectio megítélésében, antirejectiós terápia hatékonyságának megállapításában, a retranszplantáció indikációjának felállításában. A különböző patomorfológiai jelek hátterében lezajló folyamatok megértése, a transzplantációval kapcsolatos problémák jobb megoldása továbbra is kihívást, megoldandó feladatot jelent.

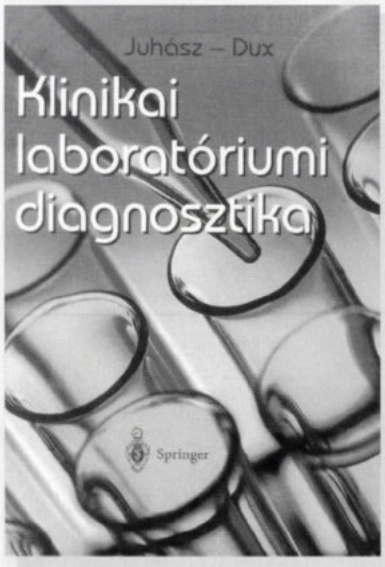
IRODALOM: 1. *Ascher, N. L., Stock, P. G., Bumgardner, G. L. és mtsai:* Infection and rejection of primary hepatic transplant in 93 consecutive patients treated with triple immunosuppressive therapy. Surg. Gynec. Obst., 1988, *167,* 447–484. – 2. *Colina, F.:* The role of histopathology in hepatic transplantation. Seminars in Diagnostic Pathology, 1992, *9,* 200–209. – 3. *Cotler, S. J., Grerch, D. R., Bronner, M. P. és mtsai:* Hepatitis G virus coinfection does not alter the course of recurrent hepatitis C virus infection in liver transplantation recipient. Hepatol., 1997, *26,* 432–436. – 4. *Datis, K., Otto, G., Hofmann, W. J. és mtsa:* The number of granulocytes in „Time-Zero" biopsy as a parameter of prognosis of graft function after liver transplantation. Transpl. Proc., 1993, *25,* 2657. – 5. International Working Party: Terminology for hepatic allograft rejection. Hepatol., 1995, *22,* 648–654. – 6. *Demetris, A. J., Batts, K. P., Dhillon, A. P. és mtsai:* Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatol., 1997, *25,* 658–663. – 7. *Demetris, A. J., Lasky, S., van Thiel, D. H. és mtsai:* Induction of DR/IA antigens in human liver allografts. Transpl., 1985, *40,* 504–509. – 8. *Demetris, A. J., Qian, S., Sun, H. és mtsai: Liver allograft rejection: an overview of morphologic findings. Am. J. Surg. Pathol., 1990, 14* (Suppl. 1), 49–63. – 9. *Fehér J.:* A májátültetés gondjai Magyarországon. Orv. Hetil., 1996, *137,* (Suppl. 1),

2355–2356. – 10. *Foster, P. F., Sankary, H. N., Hart, M. és mtsai:* Blood and graft eosinophilia as predictors of rejection in human liver transplantation. Transpl., 1989, *47,* 72–74. – 11. *Gaffey, M. J., Boyd, J. C., Trawek, S. T. és mtsai:* Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. Hepatol., 1997, *25,* 184–189. – 12. *Görög D.:* Cadaver donorból származó máj elérhetősége Magyarországon. Orv. Hetil., 1996, *137,* (Suppl. 1), 2371–2373. – 13. *Gupta, S. D., Hudson, M., Burroughs, A. K. és mtsai:* Grading of cellular rejection after orthotopic liver transplantation. Hepatol., 1995, *21,* 46–57. – 14. *Jakab F.:* A májtranszplantáció szervezési nehézségei. Orv. Hetil., 1996, *137,* (Suppl. 1), 2362–2364. – 15. *Kalayouglu, M., D'Alessandro, A. M., Knechtle, S. J. és mtsai:* State of the art of liver transplantation in the USA. Transpl. Proc., *25* (Suppl. 3), 43. – 16. *Kovács L., Szende B., Elek G. és mtsai:* Tapasztalataink egy új, vákuummal felgyorsított microhullámú hisztoprocesszorral. Orv. Hetil., 1996, *137,* 1479–1482. – 17. *Lautenschlager, L., Höckerstedt, K., Jalanko, H. és mtsai:* Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection. Hepatol., 1997, *25,* 190–194. – 18. *Lones, A. M., Shintaku, I. P., Weiss, L. M. és mtsai:* Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver allograft biopsies: a comparison of three methods for the demonstration of Epstein–Barr Virus. Hum. Pathol., 1997, *28,* 533–539. – 19. *Ludwig, J., Wiesner, R. H., Batts, K. P. és mtsai:* The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. Hepatol., 1987, *7,* 467–484. – 20. *MacSween, R. N. M., Anthony, P. P., Scheuer, P. J. és mtsai:* Pathology of the liver. In: Transplantation Pathology. Third Edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo, 1994, 765–782. – 21. *Markin, R. S., Wisecarver, J. L., Radio, S. J. és mtsai:* Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. Transpl., 1993, *56,* 1403–1409. – 22. *O'Grady, J. G., Sutherland, F., Harvey, S. és mtsai:* Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. Lancet, 1988, *6,* 302–305. – 23. *Oguma, S., Belle, S., Starzl, T. E. és mtsai:* A histometric analysis of chronical rejected human liver allografts: insights into the mechanism of bile duct loss: direct immunologic and ischaemic factors. Hepatol., 1989, *9,* 204–209. – 24. *Perner F.:* Májtranszplantáció Magyarországon. Orv. Hetil., 1996, *137,* (Suppl. 1), 2358–2362. – 25. *Ploeg, R. J., D'Alessandro, A. M., Knechtle, S. J. és mtsai:* Malfunction of the liver after transplantation: an analysis of potential risk factors. Transpl. Proc., 1993, *25,* 1659–1661. – 26. *Ray, A. R., Lewin, K. J., Colonna, J. és mtsai:* The rule of liver biopsy in evaluating acute graft dysfunction following liver transplantation. (A clinical histologic correlation of 34 liver transplants.) Hum. Pathol., *19,* 835–848. – 27. *Sido, B., Hoffmann, W. J., Otto, G. és mtsai:* Cytomegalovirus infection in liver transplantation: graft infection and clinical relevance. Transpl. Proc., 1992, *24,* 2641–2642. – 28. *Slapak, G. I., Saxena, R., Portmann, B. és mtsai:* Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. Hepatol., 1997, *25,* 195–202. – 29. *So, S. K. S., Platt, J. L., Ascher, N. L. és mtsa:* Increased expression of class I. major histocompatibility complex antigens on hepatocytes in rejecting human liver allografts. Transpl., 1987, *43,* 79–85. – 30. *Takács, L., Szende, B., Monostori, E. és mtsai:* Expression of HLA-DR antigens on bileduct cells of rejected liver transplant. Lancet, 1983, *24,* 1500. – 31. *Cuervas-Mons, V., Martinet, A. J., Dekker, A. és mtsai:* Adult liver transplantation: An analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. Hepatol. 1986, *6,* 495–501. – 32. *Varga M., Sárváry E., Sulyok B. és mtsa:* Alfa-glutation-S-transzferáz szérumszint követése májtranszplantáció után. Orv. Hetil., 1997, *138,* 413–416.

(Patonai Attila dr., *Budapest,* Üllői út 26. 1085)

KÖNYVAJÁNLAT

Springer
TUDOMÁNYOS KIADÓ



Ár: 4900 Ft
Terjedelem: 472 oldal

Juhász – Dux:

Klinikai laboratóriumi diagnosztika

Méltán állíthatjuk, hogy hiánypótló művet tart a kezében az olvasó, hiszen hasonló könyv évtizedek óta nem jelent meg a magyar szakirodalomban. Az olvasmányos, sokszor humoros stílusban írt kötet szerzői összefoglalják a klinikai laboratóriumi diagnosztika korszerű eszközeit és módszereit, áttekintik a laboratóriumok működési és szervezési elveit, valamint a mai minőségi elvárásokat és a minőségellenőrzési, minőségbiztosítási lehetőségeket.

A könyvet a laboratóriumi szakorvosok és a szakvizsgára készülők, a laboratóriumi szakasszisztensek, a klinikai kémikusok, valamint az orvostan- és gyógyszerészhallgatók figyelmébe ajánljuk.

A művet az endokrinológiai vizsgálatok, a tumormarkerek és a gyógyszerszint-meghatározás módszereinek ismertetése miatt a gyakorló belgyógyászok is haszonnal forgathatják.

A minőségellenőrzési módszerek leírása hasznos segítséget nyújthat az intézményekben dolgozó, minőségbiztosítással foglalkozó szakemberek számára.

Springer Tudományos Kiadó 1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Könyvárusítás hétfőtől csütörtökig 9-től 17, pénteken 15 óráig
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 266-0958, *fax*: 266-4775. *E-mail*: sprinkia@mail.matav.hu

HIPPOCRATES Második Családorvosi Konferencia

A konferencia helyszíne: KOS International Convention Centre – Kos szigete, Görögország
Időpontja: 2001. április 27.–május 4.

Tervezett tudományos program:

A konferencia fővédnöke és moderátora:
Prof. Dr. Arnold Csaba,
Semmelweis Egyetem Budapest,
Családorvosi Tanszék

Gasztroenterológia
Előadó: *Prof. Dr. Simon László,* Tolna Megyei Önkormányzat Oktatókórháza, Gasztroenterológia
Témák: GERD, Diszpepszia, Nem varix eredetű felső gasztrointesztinális vérzések

Pulmonológia
Előadók: *Prof. Dr. Böszörményi Nagy György,* Semmelweis Egyetem Budapest, Tüdőgyógyászati Tanszék
Prof. Dr. Magyar Pál, Semmelweis Egyetem Budapest, Pulmonológiai Klinika
Témák: COPD korszerű kezelése
A TBC jelentősége Magyarországon
A tüdőtumorok epidemiológiája, diagnosztikája és kezelése
Az asthma bronchiale korszerű diagnosztikája, differenciál diagnózisa
Az asthma bronchiale korszerű felosztása és kezelése
A tüdővérzések differenciál diagnosztikája
A köhögés differenciál diagnosztikája és kezelése

Kardiovaszkuláris témakör
Előadó: *Prof. Dr. Arnold Csaba*
Témák: Hipertónia korszerű kezelésének alapelvei és módjai
A metabolikus X-szindróma terápiás lehetőségei
A hipertenzív sürgősségi állapotok kezelésének lehetőségei a családorvosi praxisban

Privát praxis
Előadók: *Dr. Sevastianos Papachristos, Dr. Antonios Peridis*
Témák: A görög egészségügyi rendszer
A görög praxis

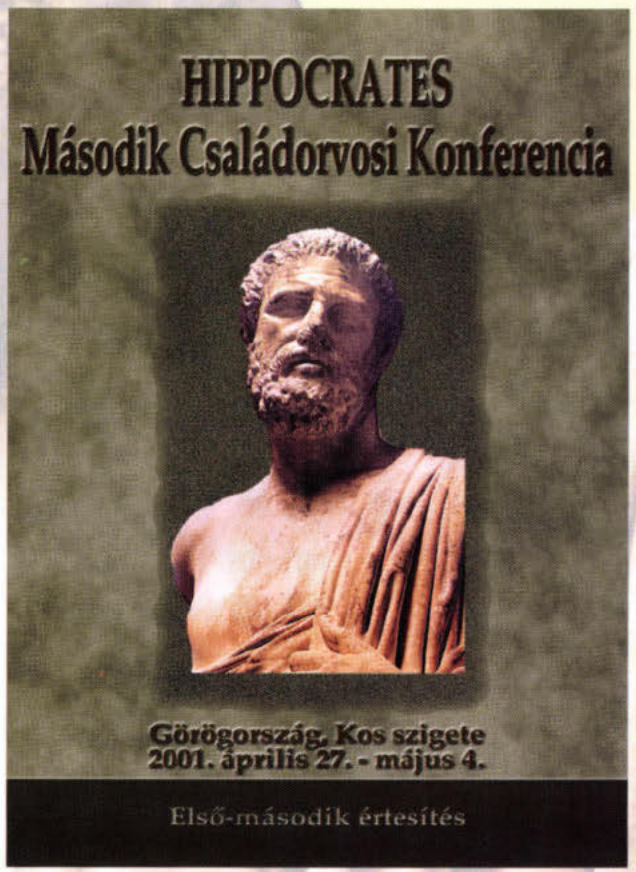
Tudományos információ:
Puber Anikó, lapigazgató
Hippocrates Családorvosi és foglalkozás-egészségügyi folyóirat 1475 Budapest, Pf.: 359.;
Tel: 06-1/262-2626; Fax: 06-1/262-2715;
e-mail:hippoc@matavnet.hu
www.medlist.com/HIPPOCRATES

Jelentkezés: a Pegazus Toursnál. Az utazás feltételeiről, a részvételi díj befizetéséről a Pegazus Tours tájékoztatót és csekket küld.
A nyilvántartásba vétel szigorúan a jelentkezések sorrendjében az előleg befizetésével (a részvételi díj 50%-a) történik, mivel a jelentkezéseket csak korlátozott létszámban tudjuk elfogadni.

Utazás magyar szervezője: Pegazus Tours,
1053 Budapest, Ferenciek tere 5.;
Technikai információ: *Domonkos Magdaléna*
Tel.: 317-1562, 318-4964; Fax: 267-0171;
e-mail: pegazus@pegazus.hu,
weboldal: www.pegazus.hu

Görög partneriroda: Nostalgia Travel,
62. E. Antistasseos Str.
P.O. Box 55, 85 300 KOS, Greece

Kizárólagos szponzor:
Byk Gulden GmbH, Konstanz
Kereskedelmi Képviselete
1138 Budapest, Váci út 168. F ép.
Tel: 350-5103, Fax: 349-6152



A konferencia a Semmelweis Egyetem Budapest, Családorvosi Tanszék hivatalos továbbképző rendezvénye.
Elérhető kreditpont érték: 9 pont (a vizsgadíjat a részvételi díj tartalmazza)

Egyszeri vinpocetin-infúzió agyi anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata territoriális típusú ischaemiás stroke-ot szenvedett betegeken

Gulyás Balázs dr.[1], Bönöczk Péter dr.[2], Vas Ádám dr.[2], Csiba László dr.[3], Bereczki Dániel dr.[3], Boros István[4], Szakáll Szabolcs dr.[4], Balkay László dr.[4], Emri Miklós dr.[4], Fekete István dr.[3], Galuska László dr.[5], Kerényi Levente dr.[3], Lehel Szabolcs[4], Márián Teréz dr.[4], Molnár Tamás dr.[4], Varga József dr.[5] és Trón Lajos dr.[4]

Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm (prefektus: Sten Grillner dr.)[1]
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest (kutatási igazgató: Szombathelyi Zsolt dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika (igazgató: Csiba László dr.)[3]
PET Centrum (igazgató: Trón Lajos dr.)[4]
Nukleáris Medicina Központ (igazgató: Galuska László dr.)[5]

A szerzők a vinpocetin agyi glükózmetabolizmusra gyakorolt hatását vizsgálták pozitronemissziós tomográfiával (PET), territorialis cerebralis stroke-ot (szélütést) szenvedett 12 betegen. A regionális és globális agyi glükózmetabolizmust (CMR_{glu}) és annak kinetikai állandóit (K1, k2, k3) egyszeri, 20 mg vinpocetin-infúzió előtt és után határozták meg. A méréseket transcranialis Doppler (TCD)- és fotonemissziós tomográfiás SPECT (single photon emission computer tomography)-vizsgálatokkal egészítették ki. A kezelés megkezdése előtt mért agyi glükózmetabolizmus szignifikánsan nagyobb volt az ellenoldali féltekében, mint a károsodottban. A károsodott féltekében a regionális glükózmetabolizmus inhomogén volt: az infarktus területén alacsony, az infarktus körüli területen fokozott metabolizmust mértek. Az egyszeri intravénás vinpocetin-kezelés territoriális infarktus utáni (szélütött) betegek agyában nem okozott szignifikáns változást sem a globális, sem a regionális glükózmetabolizmus intenzitásában, de a glükóztranszport megváltozására utaltak a kinetikai állandók módosulásai a károsodott féltekében és az infarktus körüli régióban. Az ellenoldali féltekében a véráramlás mérsékelt növekedését, a károsodott féltekében a véráramlás jelzett csökkenését tapasztalták, melyek nem voltak szignifikánsak.

Kulcsszavak: vinpocetin, PET, SPECT, TCD, agyi glükózanyagcsere, agyi vérátáramlás, stroke

The hemodynamic and metabolic effect of a single-dose intravenous vinpocetine treatment in post-stroke patients. The effect of a single-dose iv. infusion of vinpocetine on the cerebral blood flow (CBF) and glucose metabolism of post-stroke patients was studied by measuring the regional and global cerebral metabolic rates of glucose (CMR_{glu}) and the corresponding kinetic constants before and after treatment. Transcranial Doppler (TCD) and single photon emission tomography (SPECT) measurements were also performed. The cerebral glucose metabolism was significantly higher in the contralateral hemisphere than in the affected one before therapy. In the affected hemisphere the regional glucose metabolism was inhomogenous: relatively low values were measured in the stroke region, whereas it was increased in the peristroke region. Although a single-dose vinpocetine treatment did not affect significantly the regional or global metabolic rates of glucose, the glucose transport (both intracellular up-take and release) was strongly affected in the whole brain, in the contralateral hemisphere and in the peri-infarct area of the symptomatic hemisphere. A slightly increased (not significant, N. S.) cerebral blood flow could be observed in the contralateral and a decreased flow (N. S.) in the symptomatic hemisphere.

Key words: vinpocetine, PET, SPECT, TCD, cerebral metabolism, cerebral blood flow, stroke

A vinpocetin szintetikus vinca-alkaloid-származék, mely a thrombocytaaggregáció csökkentésével, illeve a vörösvértestek deformálhatóságának javításával csökkenti a vér és a plazma viszkozitását és növeli az agyi véráramlást (13, 14, 21, 37). A vinpocetin javítja az agyi glükózfelvételt („uptake"), bár magát az agyi glükózmetabolizmust közvetlenül nem fokozza (17). Az agyi oxigénkivonás és -felhasználás növelése (4, 38), illetve antioxidáns tulajdonsága (23), valamint újonnan felfedezett feszültségfüggő Na^+-csatorna-gátló hatása révén (1, 39) neuroprotektív hatása is valószínű (18).

A vinpocetin per os vagy infúziós adásának nagy hazai hagyományai vannak (24). A vinpocetin *in vitro* hatásainak széles körű vizsgálata mellett számos klinikai vizsgálatot is végeztek a szer *in vivo* hatásainak értékelésére (25, 26), de nem vizsgálták a regionális és globális agyi keringésre, illetve metabolizmusra gyakorolt hatását emberen. A vinpocetin regionális és globális agyi glükózfelvételre és -metabolizmusra gyakorolt hatását vizsgáltuk 12 betegen, akik hónapokkal korábban territoriális típusú ischaemiás stroke-ot (szélütést) szenvedtek. PET-vizsgálattal a glükózmetaboliz-

Rövidítések: FDG = ^{18}F-fluoro-deoxi-D-glükóz; $gCMR_{glu}$ = globális glükózanyagcsere; GMR = glucose metabolic rate (glükózmetabolizmus intenzitása); PET = pozitronemissziós tomográfia; $rCMR_{glu}$ = regionális glükózanyagcsere; ROI = region of interest (vizsgált terület)

must, SPECT-tel a regionális agyi véráramlást, transcranialis Dopplerrel (TCD) pedig az a. cerebri mediában áramló vér sebességét és a pulzatilitási index (a perifériás érellenállás paramétere) változásait mértük a kezelés előtt és után. A vizsgálatok legfontosabb eredményeit a nemzetközi irodalomban a közelmúltban már közöltük (12, 36).

Betegek és módszerek

Betegek

A vizsgálatok a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján, Nukleáris Medicina Központjában és PET Centrumában történtek. A betegek életkora 55–70 év között volt. Miután részletes tájékoztatást kaptak a vizsgálat célkitűzéseiről, menetéről és veszélyeiről, a betegek és/vagy hozzátartozók írásos beleegyező nyilatkozatot tettek a Helsinki Nyilatkozatnak (5) megfelelően. A vizsgálatot jóváhagyta a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága.

Vizsgálatainkban 12 beteg vett részt (8 férfi, 4 nő), akiket vinpocetinnel (Cavinton®, Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest) kezeltünk. Valamennyi beteg korábban territoriális típusú ischaemiás stroke-ot (szélütést) szenvedett el, de residualis hemiparesisük ellenére önállóan járóképesek maradtak. Az ischaemiás stroke és a vizsgálat között legalább 5 hónap telt el (átlag ± S. D.: 13,4 ± 11,9 hónap). Minden betegben a territoriális típusú infarktus az a. cerebri media (ACM) által ellátott területen volt. Öt betegben az ACM-infarktust csak az egyik féltekében lehetett igazolni (3-ban a jobb, 2-ben a bal), míg 7 betegben mindkét féltekében volt infarktus, de az egyik oldalon szignifikánsan nagyobb kiterjedésű (a súlyosabb infarktus alapján „károsodott féltekét", illetve „ellenoldali féltekét" jelöltünk ki). Az infarktust két független szakorvos T2 súlyozású MRI-felvétel alapján diagnosztizálta. Technikai okok miatt (lacunaris infarktus, súlyos diabetes, hiányzó vérminták) 3 beteg PET-adatait nem értékeltük, egy betegnél a TCD-vizsgálat adatait nem lehetett értékelni.

A vizsgálat menete

A hónapokkal korábbi kórházi kezelésre akut ischaemiás stroke miatt volt szükség, melyet a klinikai tünetek, CT- és MRI-felvételek alapján diagnosztizáltunk. A klinikai állapot súlyosságát az Orgogozo Skála (28), a Skandináv Neurológiai Skála (Scandinavian Neurological Scale: SNS) (35) és az Egyesített Stroke Skála (Unified Stroke Scale: UNS) (7) alapján becsültük. Az akut szakasz lezajlása után a betegeket rendszeresen ellenőrizték a Neurológiai Klinika neurológusai.

A PET-vizsgálat előtt a betegek belgyógyászati és neurológiai állapotát újból megvizsgáltuk, új MRI- és laboratóriumi vizsgálatok készültek. A vizsgálat során a betegek 3 napot töltöttek a klinikán. Az első napon ellenőriztük a betegek klinikai statusát, MRI és egyénre szabott fejrögzítő sisak készült (3, 11). A második napon a beteg 500 ml fiziológiás sóoldatot (Salsol) kapott intravénás infúzióban, melyet közvetlenül a kezelés végén PET-, majd SPECT- és TCD-vizsgálat követett. A harmadik napon a betegek 20 mg vinpocetint kaptak 500 ml Salsol-infúzióban. Közvetlenül a kezelés után PET-, majd SPECT- és TCD-vizsgálatot végeztünk, ellenőrizve a betegek klinikai állapotát.

Anatómiai képalkotás

Az MRI-, SPECT- és PET-felvételek során a cantomeatalis vonal és a képszeletek síkja egymással párhuzamos volt. Az MRI-felvételeket (T1 és T2 súlyozott képek) minden beteg esetében Shimadzu SMT-100X 1.0 T scannerrel készítettük. Az MRI-felvételeken kirajzolódó infarktus alapján határoztuk meg a PET-felvételeken a vizsgált régiókat (region of interest, ROI). Különös gondot fordítottunk az egymásnak megfelelő MRI- és PET-metszetek egyeztetésére, annak érdekében, hogy az MRI-felvételen kijelölt infarktus kontúrja a lehető legpontosabban kerüljön a PET-metszetre.

PET-vizsgálatok

A PET-vizsgálatok során a betegek egyedi készítésű műanyag fejrögzítőt viseltek (3, 11), mely a fejet azonos helyzetben rögzítette a két PET-felvétel során (vinpocetin-kezelés előtt és után). A betegek jobb, illetve bal vena cubitalisába egy-egy kanült vezettünk: egyiket a vinpocetin nélküli, illetve vinpocetint tartalmazó fiziológiás sóoldat infúziójához, a másikat az izotóp vér-, illetve plazmaszint-idő görbéjének meghatározására szolgáló vérminták gyűjtésére, valamint a jelzett anyag beadásához. A vérminták további analízisét *Phelps és munkatársa* (29), illetve *Huang és munkatársai* (15) módszere szerint végeztük. A PET-vizsgálatok *Roland és Friberg* (32) nyomán az érzékszervi ingerek kikapcsolása mellett történtek. A PET-felvételhez szükséges jelzett anyagot *közvetlenül az infúzió után* adtuk be.

A *vizsgálat első napján* a betegek 45 percen át 500 ml Salsol-infúziót kaptak, közvetlenül ez után történt a PET-alapértékek rögzítése.

A *második vizsgálati napon* a betegek 20 mg vinpocetint kaptak 500 ml Salsol-infúzióban 45 perc alatt, majd közvetlenül az infúzió után került sor a második PET-vizsgálatra.

A mennyiségi PET-vizsgálatokat GE 4096 Plus típusú, síkban 5 mm-es felbontású és egymástól 6,5 mm távolságra lévő metszeteket készítő, egésztest PET-kamerával (34) végeztük.

2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxi-D-glükózt (FDG) használtunk jelzőanyagként, melyet 10 másodperces bolus injekcióban adtunk be a cubitalis vénába az adatgyűjtés elindításakor (a radioaktivitás 0,15 ± 0,02 mCi/kg volt, melyet 5 ml fiziológiás sóoldatban adtunk be). A PET-kamerával történő adatgyűjtés, illetve a vérminták vétele a jelzett anyag beadásakor kezdődött. Az emissziós felvételek adatait 60 percen keresztül gyűjtöttük. A jelzett anyag vérszint-idő görbéit a betegtől manuálisan vett vérminták aktivitásából és a mintavételi intervallumokból határoztuk meg.

A PET-adatok feldolgozása és értékelése

A PET-mérések és a radioaktivitás vérszint-idő görbéje alapján a regionális agyi radioaktivitás-koncentrációkból minden beteg esetében számítottuk a vizsgált térfogatelemben a regionális cerebralis glükózmetabolizmust (CMR_{glu}) és a kinetikai állandókat (K_1, k_2, k_3). A számításokat a „klasszikus" három-kompartmentes tracer kinetikai modellen alapuló, módosított Kuwabara-modell alapján végeztük, minden betegnél azonos állandó (lumped constant, LC = 0,42) alkalmazásával (2, 19). A két PET-felvétel közötti – a fejrögzítő alkalmazása ellenére is előforduló – pozicionálási különbségeket *Woods és munkatársai* módszerével (40), *Emri és munkatársai* (8) által leírt módon (automatikus algoritmussal) korrigáltuk.

Az agyi glükózmetabolizmust (CMR_{glu}) és a kinetikai állandókat (K_1, k_2, k_3), minden betegnél a következő anatómiai régiókban határoztuk meg:

- teljes agy;
- a teljes ellenoldali félteke;
- a teljes károsodott félteke;
- az infarktus területe;
- az infarktus területen kívüli, de ACM terület (peristroke vagy infarktust körülvevő terület);
- az ACM területén kívüli terület a károsodott féltekében (az a. cerebri anterior és posterior ellátási területei).

Az egyes régiókban a vinpocetin-kezelés előtt és után mért globális és regionális agyi glükózmetabolizmust és a kinetikai állandókat egymintás Student t-próbával hasonlítottuk össze.

TCD-vizsgálatok

A vinpocetin-kezelés előtt és után TCD-vizsgálatokat végeztünk TCD–EME-62-2B típusú (Eden Medizinische Elektronik, Überlingen) 2 MHz szondával, a mérési mélység 55 mm volt. Mértük:

- az ACM átlagos véráramlási sebességét (cm/s);
- az áramlási sebesség százalékos változását vinpocetin-kezelés után;
- az áramlási sebességek arányát a károsodott és ellenoldali féltekében;
- a pulzatilitási indexet [PI = (szisztolés csúcssebesség – diasztolés csúcssebesség)/idő szerint átlagolt áramlási sebesség];
- a PI százalékos változását, illetve
- a PI arányát a károsodott és ellenoldali féltekében.

SPECT-vizsgálatok

A SPECT-vizsgálatokat 7–800 MBq [^{99}Tc]-HMPAO (hexametilén-propilén-amin-oxim) alkalmazásával, hanyatt fekvő betegeken, kétfejes Apex Helix SPECT kamerával (Elscint, Israel) végeztük. Az első és második vizsgálatban közel azonos dózisokat alkalmaztunk. A beteg fejét a cantomeatalis vonalhoz viszonyítva pozicionáltuk, oly módon, hogy a kép síkja a cantomeatalis síkkal párhuzamos legyen. Ez az eljárás azt is biztosította, hogy a beteg feje azonos helyzetben volt a kezelés előtt, ill. a kezelés után készült felvétel során. Az adatok kvantitatív értékelését a vizsgált területen mért beütésszámok alapján végeztük.

Az adatok értékeléséhez 4 szomszédos metszet összegképét használtuk. Az összegképen szimmetrikusan a következő vizsgálati területeket azonosítottuk:

- a. cerebri anterior (ACA);
- a. cerebri media (ACM);
- a. cerebri posterior (ACP);
- féltekék.

A vizsgált területeket a radiológiában és a nukleáris medicinában bevett gyakorlat szerint az agyi artériák ellátási területeinek megfelelően jelöltük ki. Azonosítottuk a stroke által károsodott területet is. (Az egymást követő elemzések során a szomszédos metszetek hasonló vizsgálati területeit átlagoltuk, ezért a mérési eredmények egy pseudo-háromdimenziós térfogatra vonatkoznak.)

Mivel a SPECT-adatok nem abszolút értékek, csak relatív változásokat analizálhattunk:

- először valamennyi SPECT-vizsgálatban (jobb, illetve bal o.) az ACP területén mért beütésszámokat átlagoltuk és annak képpontonkénti (pixelenkénti) átlagértéket tekintettük 100%-nak;
- az így kapott átlagértékhez hasonlítottuk a többi vizsgálati területen kapott ROI átlagokat (beütésszám/pixel) és az eredményt százalékban fejeztük ki.
- ezt követően a vinpocetin-kezelés előtt és után mért értékeket hasonlítottuk össze és a vinpocetin hatására bekövetkező változásokat szintén százalékban fejeztük ki.

Mivel a vinpocetin-kezelés előtt és után kapott globális átlagos beütésszámok egyik betegben sem különböztek szignifikánsan egymástól (100, illetve 98%), csak a különböző régiókban tapasztalható beütésszámok relatív változásait, vagyis a regionális véráramlás relatív változásait értékeltük az egyes vizsgálati területeken (6, 22).

Eredmények

A betegek neurológiai statusa

A neurológiai skálákon nem észleltünk szignifikáns változást az egyszeri vinpocetin-kezelés hatására (Orgogozo Stroke Skála 81,66 ± 16,06 versus 82,08 ± 16,71; Skandináv Neurológiai Stroke Skála: 51,51 ± 8,91 versus 51,58 ± 8,80; Egyesített Stroke Skála: 26,75 ± 5,11 versus 26,83 ± 5,02 a vinpocetin-kezelés előtt és után).

PET-vizsgálatok

Metabolikus és kinetikai paraméterek a vinpocetin-kezelés előtt. A PET-vizsgálattal különböző agyi régiókban vinpocetin-kezelés előtt és után meghatározott glükózmetabolizmus mértékét és a kinetikai állandókat az *1. táblázat* tartalmazza. A vinpocetin-kezelés előtt a károsodott félteke átlagos CMR_{glu}-értéke (5,62 mg/100 g/min) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ellenoldali félteke átlagos CMR_{glu} értéke (6,86 mg/100 g/min, $p = 0,006$). A károsodott féltekében tapasztalható metabolizmuscsökkenés azonban nem volt homogén: a stroke-os terület alacsony glükózmetabolizmusához (5,47 mg/100 g/min) a stroke körüli területek fokozott metabolizmusa társult (8,73 mg/100 g/min, $p = 0,003$).

A kinetikai állandókban is hasonló regionális különbségeket észleltünk *(1. táblázat)*. A kinetikai állandók értéke alacsony volt a stroke területén és megnőtt az infarktussal szomszédos területeken. E régiók között mindhárom kinetikai állandó esetében szignifikáns volt a különbség ($p < 0,01$).

Metabolikus és kinetikai paraméterek a vinpocetin-kezelés után. Az agy egészét, illetve a különböző agyi régiókat tekintve, a vinpocetin-kezelés nem okozott szignifikáns változást sem a $gCMR_{glu}$, sem az $rCMR_{glu}$, sem a glükózfoszforiláció (hexokináz-aktivitás intenzitása: k_3) értékeiben.

A kezelés azonban szignifikáns változást eredményezett a glükózfelvétel és -leadás sebességét leíró K_1 és a k_2 sebesség állandókban. A globális (azaz egész agyra vonatkozó) K_1 és k_2-értékek egyaránt szignifikánsan nőttek. A regionális K_1 és k_2-értékek *szintén szignifikánsan emelkedtek a teljes ellenoldali féltekében, valamint a károsodott féltekében* is, az ACM területeken kívül eső régiókban *(1. táblázat)*. Ezek a változások az egyes és az átlagolt PET-felvételeken is láthatók *(1–2. ábra)*.

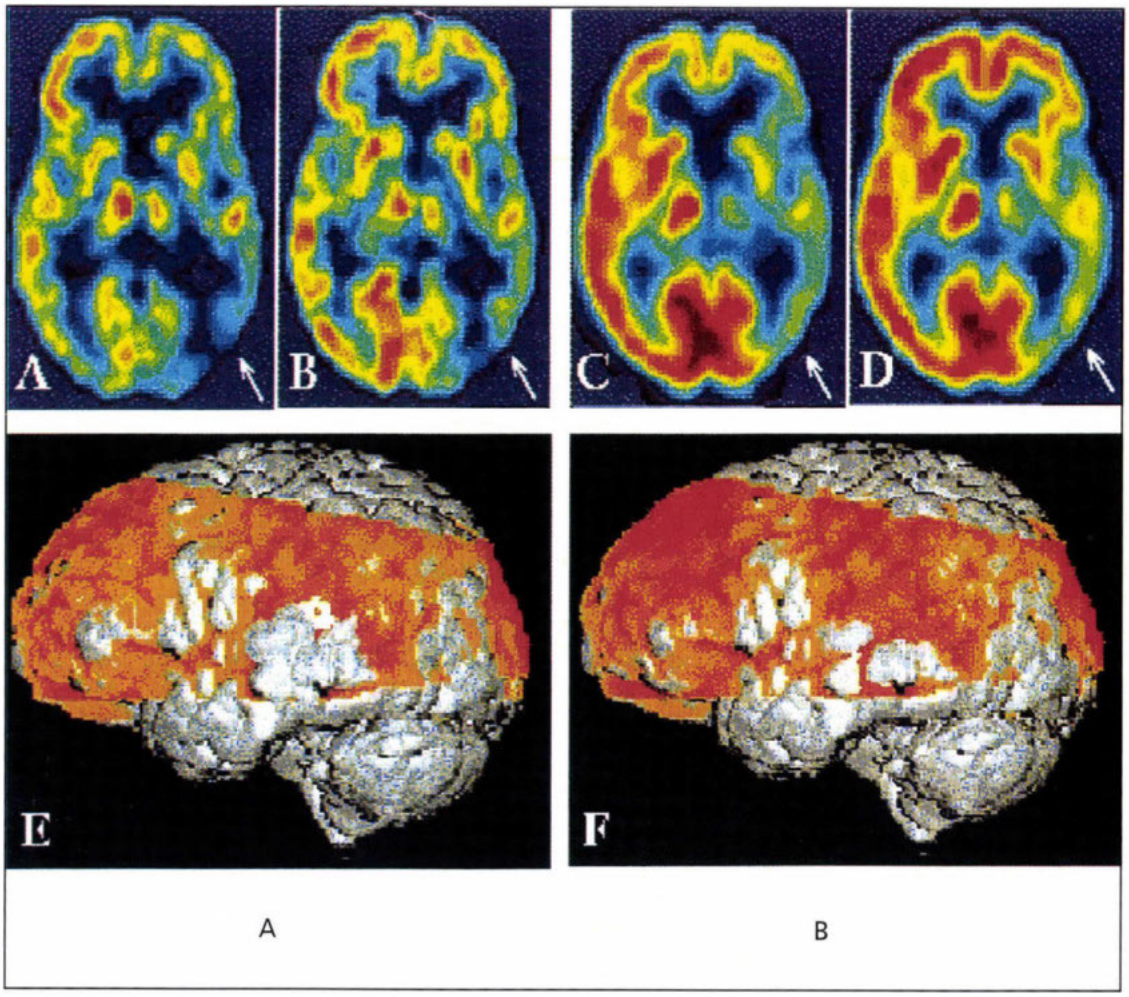
TCD-vizsgálatok

A károsodott oldali ACM-ban *nem szignifikánsan* csökkent a véráramlási sebesség a vinpocetin-kezelés hatásá-

1. táblázat: Átlagolt globális és regionális agyi glükózmetabolikus értékek és kinetikai konstansok vinpocetin-kezelés előtt és után

Régió	Vinpocetin-infúzió előtt	Vinpocetin-infúzió után	Vált. (%)	p-érték	Szignif.	Vinpocetin-infúzió előtt	Vinpocetin-infúzió után	Vált (%)	p-érték	Szignif.
CMRglu (mg/min/100 g ± SEM)						K_1(ml/min/mg)				
egész agy	6,24 ± 0,30	6,21 ± 0,03	–1	0,48	NS	0,10 ± 0,00	0,12 ± 0,01	+21	0,04	*
ellenoldali félteke	6,86 ± 0,37	6,80 ± 0,02	–1	0,44	NS	0,11 ± 0,01	0,13 ± 0,01	+19	0,02	*
károsodott félteke	5,62 ± 0,34	5,64 ± 0,02	0	0,48	NS	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,02	+18	0,10	NS
infarktus	5,47 ± 0,43	5,00 ± 0,01	–9	0,06	NS	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01	+11	0,11	NS
infarktusközeli régió	8,73 ± 0,65	7,60 ± 0,04	–12	0,08	NS	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,02	+7	0,33	NS
ACA-ACP régió	4,60 ± 0,04	5,15 ± 0,04	+12	0,18	NS	0,08 ± 0,01	0,12 ± 0,02	+66	0,02	*
k_2(l/min)						k_3 (l/min)				
egész agy	0,20 ± 0,02	0,26 ± 0,03	+27	0,04	*	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	–1	0,49	NS
ellenoldali félteke	0,21 ± 0,02	0,26 ± 0,02	+23	0,03	*	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	–3	0,39	NS
károsodott félteke	0,20 ± 0,02	0,28 ± 0,02	+42	0,01	*	0,10 ± 0,07	0,11 ± 0,02	+9	0,22	NS
infarktus	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01	–6	0,22	NS	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01	–6	0,22	NS
infarktusközeli régió	0,26 ± 0,02	0,32 ± 0,04	+23	0,09	NS	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0	0,35	NS
ACA-ACP régió	0,20 ± 0,03	0,30 ± 0,04	+66	0,04	*	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,02	+26	0,14	NS

* $p<0,05$; NS = nem szignifikáns



1. ábra: Az agyi glükóz-anyagcsere intenzitásának (CMR_{glu}) eloszlása
Egy kiválasztott beteg FDG–PET-vizsgálatából transaxialis metszetet mutat be az *A* és *B* panel vinpocetin-kezelés előtt, ill. után. (HBA konvenció, z = 7 mm, az érintett féltekét fehér nyíllal jelöltük). Ugyanezen magasságú (z = 7 mm) metszetekben mutatják be az egész betegpopulációra átlagolt eloszlásokat a *C* és *D* panelek. A μmol/100 g/perc egységekben kifejezett metabolikus intenzitás-értékek számítása, azzal a feltételezéssel történt, hogy az FDG-akkumuláció arányos a CMR_{glu}-mennyiséggel. (CMR_{glu} színskála: < 24: sötétkék; 24–30: világoskék; 30–36: zöld; 36–42: sárga; 42–48: narancssárga; > 48: piros, fehér). A kezelés előtti, ill. utáni átlagolt CMR_{glu}-eloszlásoknak a HBA (Human Brain Atlas, 33-as ref.) templátagy felszínére vetített képe (károsodott félteke) látható az *E* és *F* paneleken. Színes sáv utal az agy azon részére, amely minden PET-vizsgálat során a kamera látóterén belül volt. Színezett kérgi területként jelennek meg azon régiók, amelyekben a CMR_{glu} értéke meghaladja a 40 μmol glükóz/100 g/perc értéket. Az *E* és *F* panelek összehasonlítása, arra utal, hogy a kezelés után (*F* panel) a stroke által károsított féltekében, a kórosan alacsony agykérgi metabolizmusú területek nagysága csökken.
(Az ábrák közlése a J. of Neuroimaging engedélyével történt; 36-os ref.)

ra (57,1 ± 6,3 versus 55,8 ± 6,2 cm/s [az értékeket átlag ± SD alakban tüntettük fel]), míg az ellenoldali ACM-ban *nem szignifikánsan* növekedett (56,6 ± 3,6 versus 58,7 ± 5,7 cm/s). A pulzatilitási index (PI) nemcsak a károsodott, hanem az ellenoldali féltekében is emelkedett a kezelés hatására, de a növekedés a károsodott oldalon nagyobb volt, mint az ellenoldali féltekében (22,3 ± 9,6% v. 8,3 ± 6,6%). A *fenti változások egyike sem volt statisztikailag szignifikáns.* A károsodott és az ellenoldali féltekékben mért paraméterek hányadosai (károsodott/ellenoldal) azonos tendenciát jeleztek: a sebességhányadosok csökkentek vinpocetin-kezelés hatására (0,99 ± 0,08 v. 0,91 ± 0,07), míg a károsodott oldal/ellenoldal pulzatilitási indexeiből képzett hányados növekedett a kezelés után (1,14 ± 0,13 v. 1,22 ± 0,13), azonban *a változások nem voltak szignifikánsak.*

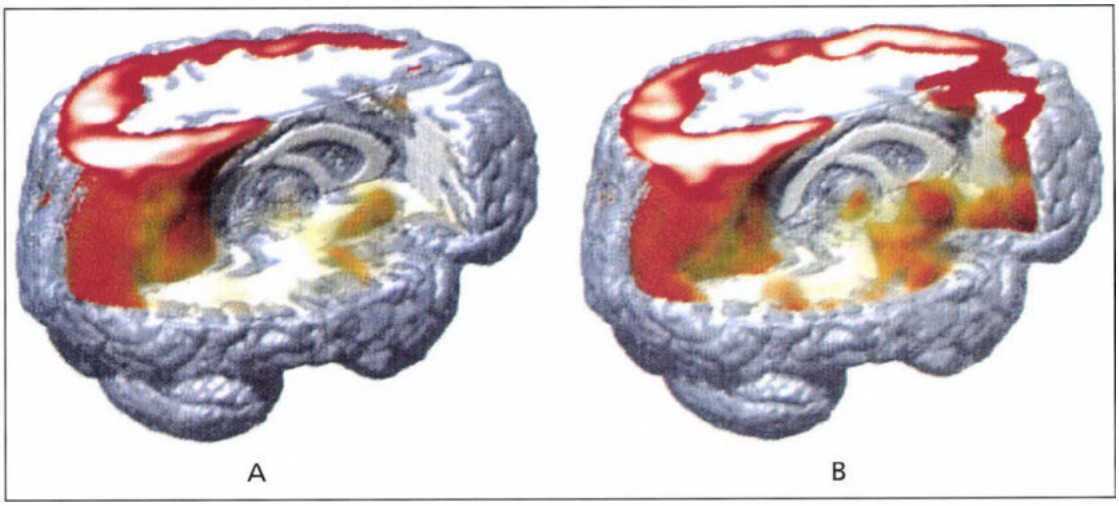
SPECT-vizsgálatok

A változások nem voltak szignifikánsak. Az a. cerebri anterior és media régiójában a véráramlás kissé növekedett; a fenti sorrendben: 2,0 és 1,9% az ellenoldalon, ill. 1,7 és 0,2% a károsodott oldalon.

Megbeszélés

Ezen vizsgálat elsődleges célja az egyszeri iv. infúzióban adott vinpocetin hatásának tanulmányozása volt. Azért választottunk olyan betegeket, akik territoriális típusú stroke-ban szenvedtek, mivel feltételeztük, hogy a betegekben legalább 3 különböző metabolizmusú régió különíthető el:

– az infarktus területe;



2. ábra: Az agyi glükóz-anyagcsere háromdimenziós megjelenítése az agyban, az érintett félteke felől nézve
A fiziológiás mértéket elérő glükóz-anyagcsere pirossal van jelölve; ahol ez nem látható, ott a glükóz-anyagcsere kórosan alacsony. Az agyból az érintett félteke egy része „ki van metszve", így láthatóvá válnak a törzsdúcok, a thalamus és a corpus callosum. Az ellenoldali félteke rostralis része is, így láthatóvá válnak a törzsdúcok, a thalamus és a corpus callosum. Az ellenoldali félteke rostralis része is „el van távolítva", így látható, hogy az ellenoldalon az egész agykéregben egyenletes a kérgi glükóz-anyagcsere. A károsodott oldalon az arteria cerebri media területén a glükóz-anyagcsere nagy területeken kiesett vagy elmarad a normális értékektől (a stroke által károsított területek). A bal oldali panelen *(A)* a kezelés előtt, a jobb oldali panelen *(B)* a kezelés utáni állapot látható. Jól érzékelhető, hogy a kezelés után az alacsony glükóz-anyagcseréjű terület csökken

– az infarktus szomszédságában levő terület;
– a post-stroke betegek ellenoldali, neurológiai tünetet nem produkáló féltekéje.

Elsősorban az agyi glükózmetabolizmus intenzitását és annak kinetikai paramétereit mértük PET segítségével post-stroke állapotban levő betegeken. A hemodinamikai paraméterekben bekövetkező változásokat is értékeltük TCD-vel és SPECT-tel.

PET-vizsgálat

Vizsgálatunk kvantitatív értékelése az agyi glükózfelvétel és -felhasználás radioligand kinetikai modelljén alapult és a változásokat az agyi glükózmetabolizmus sebessége ($rCMR_{glu}$), illetve a kinetikai állandók felhasználásával elemeztük (2). Az egyszeri infúziós vinpocetin-kezelés nem okozott szignifikáns változást a globális és regionális agyi glükózmetabolizmus intenzitásában. A kezelés ugyanakkor *szignifikánsan* növelte mind a K_1, mind a k_2 kinetikai állandókat (azaz a glükóz agyi felvételének [„uptake"] és leadásának [„release"] sebességét jelző paramétereket) az egész agyban, valamint az egyes régiókban. A K_1 szignifikánsan nőtt az ellenoldali féltekében és a károsodott féltekének nem az ACM által ellátott területein. A k_2 szignifikánsan növekedett mind a károsodott, mind az ellenoldali féltekében, valamint a károsodott félteke azon területein is, melyeket nem az ACM látott el. Ugyanakkor a hexokináz-aktivitást jelző k_3 paraméterrel kapcsolatban nem tapasztaltunk statisztikailag szignifikáns változást az egyes agyi régiókban.

A vizsgált térfogatelemek összetételük szerint inhomogének voltak és az egyes összetevők hatását nem választottuk külön a számítások során. Míg a teljes agynak, illetve az ellenoldali féltekének megfelelő térfogatelemek kérgi és subcorticalis szürkeállományt, fehérállományt és agykamrai tereket foglaltak magukba, addig az infarktusos térfogatelem főleg kérgi szürkeállományt és kisebb mértékben subcorticalis fehérállományt tartalmazott. Az infarktus területén kívüli, de az ACM ellátási területére eső régiók elsősorban corticalis szürkeállományból álltak. A károsodott félteke fennmaradó, az előbbi két régió nélküli részének megfelelő térfogatelem kérgi szürkeállományt, subcorticalis szürkeállományt, fehérállományt és agykamrai tereket foglalt magában. A vizsgált térfogatelemek metabolikus és kinetikai paramétereinek inhomogenitása nemcsak az anatómiai összetétellel, hanem a betegség patofiziológiájával is összefügghet. Az MRI alapján infarktusnak minősített régióban drasztikusan csökkent glükózmetabolizmust mértünk, de az infarktusos területével szomszédos szürkeállományban (i) hipo-, (ii) normo- és (iii) hipermetabolikus területek egyaránt előfordultak.

A glükózmetabolizmus sebessége és a kinetikai állandók szignifikánsan alacsonyabbak voltak az infarktus területén, mint a szomszédos régiókban. Különösen szembeötlő volt a különbség, ha az infarktus területének értékeit az ACM ellátási területére eső, nem infarktusos régiókkal hasonlítottuk össze. Az utóbbi területek glükózmetabolizmusa és kinetikai állandói szignifikánsan nagyobbak voltak, mint a teljes agyra kapott értékek. Ez a körülmény azt jelzi, hogy a hipometabolikus infarktusos régiót hipermetabolikus kérgi terület veszi körül. Mivel a vizsgálatba bevont populáció post-stroke betegekből állt, feltételezhető, hogy a stroke-ot követő folyamatok (például reaktív hypervascularisatio) magyarázhatják az infarktust körülvevő „perem" fokozott metabolikus aktivitását. Másfelől, ugyanezen régiók viszonylag „érzéketlenek" az egyszeri infúziós vinpocetin-kezelés hatásaival szemben, jelezvén, hogy e területek szövetállománya anatómiailag és/vagy élettanilag némileg különbözik a normális agyszövettől.

A vinpocetin statisztikailag szignifikáns hatásai a *viszonylag egészséges agyszövetben* jelentkeztek: a teljes ellenoldali féltekében és a károsodott félteke ACA és ACP által ellátott területein. Az egyszeri vinpocetin-infúzió szignifikánsan növelte ezen régiók K_1 és k_2 paramétereit és a hatás az érintett félteke „egészséges" régióiban volt a legkifejezettebb.

A károsodott féltekében, azon belül az ACA és ACP által ellátott területeken a k_3 állandó (következésképpen a glükózfoszforiláció sebessége is) növekedett, bár a változások nem voltak statisztikailag szignifikánsak. Mindenesetre a fenti megfigyelések egyértelmű tendenciát igazoltak: a post-stroke betegek viszonylag egészséges, a stroke által közvetlenül nem károsított agyszövetében az egyszeri vinpocetin-kezelés meggyorsította a glükóz-anyagcserét. Az emberen észleltek a korábbi állatkísérletek tapasztalatait erősítik meg (17).

TCD-vizsgálatok

Stroke-betegeken TCD-vel általában két fontos paramétert vizsgálnak: a véráramlás sebességét és a pulzatilitási indexet (PI) (10). Mindkét paramétert számos tényező befolyásolja, beleértve a distalis erek rezisztenciáját, a szív kontraktilitását, az aortainsufficientiát, a megnövekedett intracranialis nyomást, a cerebralis microangiopathiát stb. (9, 16, 20, 30, 31). Általában a PI növekszik, ha nő a distalis vascularis rezisztencia (27). A vinpocetin-infúzió megnövelte a pulzatilitási indexet mindkét féltekében, mégpedig valamivel jelentősebben az érintett oldali (22,3 ± 9,6%), mint az ellenoldali féltekében (8,3 ± 6,6%). Mivel a pulzatilitási indexet befolyásoló tényezők (szív kontraktilitása, aortainsufficientia, megnövekedett intracranialis nyomás, cerebralis microangiopathia stb.) nem változtak a kezelés előtt és után, feltételezhető, hogy a változásért a vizsgált szer felelős. E vizsgálatban tapasztalt tendenciák utalhatnak arra, hogy post-stroke betegek károsodott, ill. ellenoldali féltekéjében az ACM területének arteriolái másként reagálnak a vinpocetinre (a károsodott félteke ACM területén a perifériás érellenállást növelve).

SPECT-vizsgálatok

Bár a SPECT-mérések nem tesznek lehetővé kvantitatív meghatározásokat, a vizsgálat során kapott eredmények megerősítették a TCD-mérésekkel tett megfigyeléseket.

Az adatok azt mutatják, hogy a vinpocetin-kezelés a regionális agyi keringés enyhe átrendeződéséhez vezet: kezelés után a teljes ellenoldali félteke több vért kap, mint az érintett félteke, bár a különbség nem szignifikáns.

Következtetés

A vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy a vinpocetin növeli a glükóznak a vér kompartmentből az intracelluláris térbe történő felvételét, ill. a leadását. A glükózextrakció növekedését elsősorban a stroke által nem károsított agyi szövetekben (a teljes ellenoldali féltekében és a károsodott félteke ACA és ACP által ellátott területein) figyelhetjük meg. Mivel a perifériás érellenállást jellemző pulzatilitási index jobban növekedett a károsodott félteke ACM-ájában, mint az egészséges féltekében, elképzelhető, hogy féltekei áramlási átrendeződést eredményez a vinpocetin. Mivel a TCD-változások nem szignifikánsak, ez a megfigyelés további vizsgálatokat igényel.

A jövőbeni megfigyelések alapján lehet majd eldönteni, hogy a vinpocetin hemodinamikai hatásait a glükózfelvétel és -leadás jellemzőinek megváltozása eredményezi-e vagy a hemodinamikai hatások függetlenek az utóbbiaktól, esetleg éppen a hemodinamikai hatások az elsődlegesek.

Megfigyeléseink, melyek a vinpocetin agyi metabolizmust és hemodinamikát befolyásoló hatását jelzik post-stroke betegeken, egyúttal arra is utalnak, hogy további vizsgálatok szükségesek a vinpocetin cerebralis keringésre és metabolizmusra gyakorolt hatásaival kapcsolatban.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők ezúton is köszönetüket fejezik ki Cselényi Zsolt dr.-nak (Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm) a háromdimenziós ábrák elkészítésében való közreműködéséért.

IRODALOM: 1. *Ádám-Vizi V.:* A Na^+-csatorna-gátlók neuroprotektív hatása ischaemiában: az ischaemia patomechanizmusának elméleti alapjai. Orv. Hetil., 2000, *141,* 1279–1286. – 2. *Balkay, L., Molnár, T., Boros, I. és mtsai:* Quantification of FDG uptake using kinetic models. In Positron emission tomography: A critical assessment of recent trends. Szerk.: Gulyás B., Müller-Gärtner, H. W. Dordrecht: Kluwer, 1998, *153–162. old.* – 3. *Bergström, M., Boëthius, J., Eriksson, J. és mtsai:* Head fixation device for reproducible positron alignment in transmission CT and positron emission tomography. J. Comput. Assist. Tomogr., 1981, *5,* 136–141. – 4. *Bíró, K., Kárpáti, E., Szporny, L.:* Protective activity of ethyl apovincaminate on ischaemic anoxia of the brain. Arzneimittel-Forschung, 1976, *26,* 1918–1920. – 5. *Brit. Med. J.:* Human experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. 1964, ii 177. oldal – 6. *Catafau, A. M., Lomena, F. J., Pavia, J. és mtsa:* Regional cerebral blood flow pattern in normal young and aged volunteers: a HMPAO-SPECT study. Eur. J. Nucl. Med., 1996, *23,* 1329–1337. – 7. *Edwards, D. F., Chen, Y. W., Diringer, M. N.:* Unified neurological stroke scale is valid in ischemic and hemorrhagic stroke. Stroke, 1995, *26,* 1852–1858. – 8. *Emri, M., Márián, T., Kövér, G. és mtsai:* Registration: a powerful tool to combine information provided by different imaging modalities. In Positron emission tomography: A critical assessment of recent trends. Szerk.: Gulyás B., Müller-Gärtner, H. W. Dordrecht: Kluwer, 1998, 143–151. old. – 9. *Förstl, H., Biedert, S., Hewer, W.:* Multiinfarct and Alzheimer-type dementia investigated by transcranial Doppler sonography. Biol. Psych., 1989, *26,* 590–594. – 10. *Gosling, R. G., King, D. H.:* Arterial assessment by Doppler shift ultrasound. Proc. R. Soc. Med., 1974, *67,* 447–449. – 11. *Greitz, T., Bergström, M., Boëthius, J. és mtsai:* Head fixation device for integration of radiodiagnostic and radiotherapeutic procedures. Neuroradiol., 1980, *19,* 1–6. – 12. *Gulyás, B., Csiba, L., Kerényi, L. és mtsai:* The effect of a single dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patients. A PET study. In Positron emission tomography: A critical assessment of recent trends. Szerk.: Gulyás B., Müller-Gärtner, H. W. Dordrecht: Kluwer, 1998, 153–162. old. – 13. *Hayakawa, M.:* Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. Arzneimittel-Forschung, 1992, *42,* 425–427. – 14. *Hayakawa, M.:* Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. Arzneimittel-Forschung, 1992, *42,* 281–283. – 15. *Huang, S. C., Phelps, M. E., Hoffman, E. J. és mtsai:* Noninvasive determination of local cerebral glucose metabolic rate in man. Am. J. Physiol., 1980, *238,* E69–E82. – 16. *Isaka, Y., Okamoto, M., Ashida, K. és mtsa:* Decreased cerebrovascular dilatory capacity in subjects with asymptomatic periventricular hyperintensities. Stroke, 1994, *25,* 375–381. – 17. *Jucker, M., Meier-Ruge, W., Baettig, K.:* Relative regional changes in 2-deoxyglucose uptake reflect cognitive performances in aged and adult rats. Effects of brovincamine and vinpocetine. Psychopharmacol., 1988, *96,* 29. – 18. *Kiss B., Kárpáti E.:* Vinpocetin hatásai, hatásmechanizmusa. Act. Pharmaceut. Hung., 1996, *66,* 213–224. – 19. *Kuwabara, H., Evans, A., Gjedde, A.:* Michaelis-Menten constrains improved cerebral glucose metabolism and regional lumped constant measurement with F^{18}fluorodeoxyglucose. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1990, *110,* 180–189. – 20. *Kuwabara, H., Ichiy, Y., Ostuka, M. és mtsai:* Cerebrovascular responsiveness to hypercapnia in Alzheimer's dementia and vascular dementia of the Binswanger type. Stroke, 1992, *23,* 594–598. – 21. *Kuzuya, F.:* Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. Therap. Hung., 1985, *33,* 22–34. – 22. *Matsuda, H., Tsuji, S., Shuke, N. és mtsa:* Noninvasiv measurement of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexametilenpropil amine. Eur. J. Nucl. Med., 1993, *20,* 391–401. – 23. *Miyamoto, M., Murphy, T., Schnaar, R. L. és mtsa:* Antioxidants protect against glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. J. Pharm. Exp. Therap., 1989, *250,* 1132–1140. – 24. *Nagy Z. (szerk.):* Stroke ellátás. Springer Hungarica, Budapest, 1994. – 25. *Nagy, Z., Bönöczk, P., Pánczél, G. és mtsa:* Cavinton review. Praxis, 1996, *5,* 1–6. – 26. *Nagy Z., Vargha P., Kovács L. és mtsa:* Cavinton metaanalízis. Krónikus cerebrovascularis betegségek vinpocetin kezeléséről folytatott duplavak, placebokontrollált nemzetközi vizsgálatok metaanalízise. Praxis, 1998, *7,* 63–68. – 27. *Newell, D. W., Aaslid, R.:* Transcranial Doppler:

clinical and experimental uses. Cerebrovasc. Brain Metab., 1992, *4*, 122–143. – 28. *Orgogozo, J. M.:* Evaluation of treatments in ischemic-stroke patients. In Clinical Trial Methodology in Stroke. Szerk.: Malli\re Tindall, London, 1989, 35–53. old. – 29. *Phelps, M. E., Huang, S. C., Hoffman, E. J. és mtsai:* Tomographic measurements of local cerebral glucose metabolic rate in humans with 2-[F^{18}]fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. Ann. Neurol., 1979, *6*, 371–388. – 30. *Provinciali, L., Minciotti, P., Ceravolo, G. és mtsai:* Transcranial Doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia. Eur. Neurol., 1990, *30*, 98–103. – 31. *Ries, F., Horn, R., Hillekamp, J. és mtsai:* Differentation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters. Stroke, 1993, *24*, 228–235. – 32. *Roland, P. E., Friberg, L.:* Localization of cortical areas activated by thinking. J. Neurophys., 1985, *53*, 1219–1243. – 33. *Roland, P. E., Graufelds, C. J., Wählin, J. és mtsai:* Human Brain Atlas: For high-resolution functional and anatomical mapping. Hum. Brain Mapping, 1994, *1*, 173–184. – 34. *Rota K. E., Herzog, H., Schmid, A. és mtsai:* Performance characteristics of an eight-ring whole body PET scanner. J. Comp. Ass. Tomogr., 1990, *14*, 437–445. – 35. *Scandinavian Stroke Study Group:* Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: Background and study protocol. Stroke, 1985, *16*, 885–890. – 36. *Szakáll, S., Boros, I., Balkay, L. és mtsai:* Cerebral effects of a single dose intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: A PET study. J. Neuroim., 1998, *8*, 197–204. – 37. *Szobor, A., Klein, M.:* Examinations of the relative fluidity in cerebrovascular disease patients. Therap. Hung., 1991, *40*, 8–11. – 38. *Tohgi, H., Sasaki, K., Chiba, K. és mtsa:* Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type. Arzneimittel-Forschung, 1990, *40*, 640–643. – 39. *Tretter, L., Ádám-Vizi, V.:* The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced (Na^+)i and (Ca^{2+})i rise in synaptosomes. Neurorep., 1998, *9*, 1849–1853. – 40. *Woods, R. P., Cherry, S. R., Mazziotta, J. C.:* Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. J. Comp. Ass. Tomogr., 1992, *16*, 620–633.

(Vas Ádám dr., *Budapest*, Pf. 27. 1475)

KÖNYVAJÁNLAT

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ



A kolposzkópia világszerte elterjedt, alkalmazása a Papanicolaou-féle citológiával együtt a rutin nőgyógyászati vizsgálat részét képezi. A portio és a cervix uteri daganatos betegségeinek korai felismerésében játszott jelentős szerepe ma már vitathatatlan. A kolposzkópia értékelése csak hosszas gyakorlás és tapasztalat útján sajátítható el.

A nemzetközi szaktekintély készítette atlasz a Schattauer Kiadó egyik legsikeresebb kötete, amely már öt kiadást ért meg. A 187 tematikusan csoportosított kép és az ezekhez kapcsolódó rövid magyarázatok segítségével az olvasó megismerkedhet a kolposzkópos diagnosztika elméletével, gyakorlatával és az esetlegesen felmerülő differenciáldiagnosztikai problémákkal.

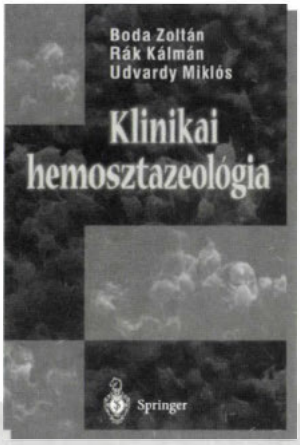
A kötet nélkülözhetetlen mind a kolposzkópiát tanulók, mind a módszert önállóan végző orvosok számára, ezért valamennyi, nőgyógyászattal és nőgyógyászati onkológiával foglalkozó szakember figyelmébe ajánljuk.

Springer Tudományos Kiadó, 1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Könyvárusitás hétfőtől csütörtökig 9-től 17, pénteken 15 óráig
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 266-0958, *fax*: 266-4775.
E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ

A nagy érdeklődésre való tekintettel ***újra*** *megjelent a könyv átdolgozott, bővített kiadása.*



A könyv a klinikai haemostaseologia zavarain vezeti végig az olvasót. Rövid, az alapfogalmakat tartalmazó bevezető rész után a thrombosisok osztályozása, majd a thrombosisok és a haemorrhagiák kezelésének tárgyalása következik. Kiemelt részletességgel foglalkozik az intracardialis thrombosisok, a cerebralis thrombosisok, a perifériás artériás érbetegségek, a vénás thrombosisok, a pulmonalis embolia és a diffúz thrombosisok legújabb klinikai vonatkozásaival. A vérzékenységről szóló fejezetben a vasculitisekről, a thrombocytopeniákról és thrombocytopathiákról, a Willebrand-betegségről és a ritka coagulopathiákról kap áttekintést az olvasó.

Haszonnal forgathatják e könyvet hematológusok, kardiológusok és angiológusok, belgyógyászok, valamint más klinikai társszakmák szakemberei is.

Ár: 2500 Ft

Terjedelem: 326 oldal

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Boda–Rák–Udvardy:* **Klinikai hemosztazeológia** című könyvet

..... példányban, 2500 Ft/példány áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget én viselem. Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárlásakor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

SPRINGER TUDOMÁNYOS KONFERENCIA

A Springer Tudományos Kiadó elsősorban belgyógyászok, háziorvosok számára **kredit értékű** konferenciát szervez a *Boda-Rák-Udvardy:* **Klinikai hemosztazeológia** című könyvre építve.
A továbbképzés helye: Kossuth Klub, Budapest VIII. Múzeum u. 7.
Időpontja: 2001 március 30. 13 órától 18 óráig
Regisztrációs díj: 1500 Ft

Regisztráció

Alulírott..... szeretnék részt venni a 2001 március 30-án tartandó **Klinikai hemosztazeológia** című **TUDOMÁNYOS KONFERENCIÁN** 1500 Ft regisztrációs díj ellenében.

Lakcím:.....

Számla címzettje:.....

Dátum:.....

.....
aláírás

Részvételi szándékát kérjük szíveskedjenek 2001. március 23-ig jelezni!

Springer Tudományos Kiadó 1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 266-0958, *fax*: 266-4775. *E-mail*: sprinkia@mail.matav.hu

A sella-tájék koleszterin-granulomája: új alternatíva a craniopharyngeoma elkülönítő kórisméjében?

Vajtai István dr.[1], Kopniczky Zsolt dr.[2], Buza Zoltán dr.[2], Kovács József dr.[3], Kovács Zsolt dr.[4], Varga Zsuzsanna dr.[5], Bodosi Mihály dr.[2] és Paulus Werner dr.[6]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet (igazgató: Mikó Tivadar dr.)[1]
Idegsebészeti Klinika (igazgató: Bodosi Mihály dr.)[2]
Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Túri Sándor dr.)[3]
Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratórium (vezető: Julesz János dr.)[4]
Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich (igazgató: Philipp U. Heitz dr.)[5]
Institut für Neuropathologie der Universität Münster (igazgató: Paulus Werner dr.)[6]

A koleszterin-granulomák daganatszerű elváltozások, melyek keletkezésében és autonóm növekedésében ismétlődő vérzések és az azokat követő reparatív folyamatok játszhatnak szerepet. Bár csaknem valamennyi testtájékon kialakulhatnak, a közelmúltban craniopharyngeomát utánzó, vagy azzal társult előfordulásukat ismerték fel. A szerzők 15 klinikailag craniopharyngeoma irányidiagnózissal operált beteg szövettani anyagát utánvizsgálva, 3 ilyen típusú laesiót találtak. Mikroszkóposan valamennyit idegentest-óriássejt reakcióval kísért koleszterin-lerakódás, fibrosis, továbbá habos plazmájú macrophagok, lymphocyták és szervülő vérzés nyomai jellemezték. A tömlős laesiók egyikében craniopharyngeomára nem specifikus laphámot észleltek. A betegek – melyek mindegyike férfi volt – átlagéletkora 26 év volt és valamennyiük elváltozása legalább részben intrasellaris komponenssel is bírt. A vezető klinikai tünetet hypopituitarismus határozta meg. Az adamantinomatosus vagy papillaris craniopharyngeomával kezelt páciensek, ezzel szemben átlagosan 23,5, illetve 46 évesek voltak és suprasellaris térfoglalásra visszavezethető neurológiai vagy hypothalamicus tünetekkel kerültek észlelésre. A reszekátumok 53%-a tartalmazott marginális központi idegrendszeri maradványszövetet, melyet az adamantinomatosus craniopharyngeomák 75%-a, míg a koleszterin-granulomáknak csupán 12%-a infiltrált. A sella-tájék koleszterin-granulomája jelenleg tisztázatlan, de klinikopatológiailag jelentős elváltozásnak tartható. Valószínűleg az adamantinomatosus craniopharyngeoma ontogenezisének speciális szakaszát képviselik, melynek etiopatogenezise, illetve hajlamosító tényezői feltárásra várnak.

Kulcsszavak: hypophysis, craniopharyngeoma, koleszterin-granuloma

Cholesterol-granuloma: a new alternative in the differential diagnosis of craniopharyngiomas? Cholesterol-granuloma is a pseudotumoral mass that is believed to enlarge by a self-perpetuating sequence of repeated hemorrhages and reparative tissue reaction. Albeit an almost ubiquitous phenomenon throughout the body, cholesterol-granuloma has recently been appreciated as a distinctive lesion mimicking or associated with craniopharyngiomas. Upon review of a surgical series of 15 purported craniopharyngiomas, the authors identified 3 such occurrences. All were characterized by a predominance of slit-like cholesterol clefts with multinucleated giant cells embedded in a fibrotic stroma permeated with lipid laden macrophages, lymphocytes, as well as organizing hemorrhage. Non-craniopharyngioma specific cuboidal epithelium was present in one case. The mean age of patients – all males – with cholesterol-granuloma was 26 years, and all but one had an intrasellar tumor component. Clinical symptoms referrable to hypopituitarism predominated. At variance with the above, patients with adamantinomatous or papillary craniopharyngiomas were 23.5 and 46 years old, respectively, and presented with neurological deficits or ones due to hypothalamic involvement by their tumors. With marginal central nervous tissue present in 53 percent of the specimens, 75 percent of adamantinomatous craniopharyngiomas, but only 12 percent of cholesterol-granulomas showed invasive growth. At present cholesterol-granulomas are conceived as a clinicopathologically distinctive lesion of uncertain origin. They most probably represent a clinically relevant entity in the ontogenesis of adamantinomatous craniopharyngiomas with predisposing factors yet to be elucidated.

Key words: pituitary, craniopharyngioma, cholesterol-granuloma

Rövidítések: ACTH = adrenokortikotrop hormon; AE1/AE3 = széles spektrumú („pancitokeratin") citokeratin-ellenanyag; CD68 = macrophagok lysosomalis antigénje; EMA = epithelialis membrán-antigén; FSH = folliculusstimuláló hormon; GFAP = gliafibrilláris savi fehérje; GH = növekedési (szomatotrop) hormon; H. E. = haematoxylin-eosin; PAS = perjódsav-Schiff reagens; PRL = prolaktin (lactotrop hormon); WHO = Egészségügyi Világszervezet

A hypothalamus és a hypophysis, illetve a hypothalamo-hypophysealis tengely működészavarát, valamint a környező anatómiai képletek diszlokációjára visszavezethető neurológiai tüneteket számos lokális térfoglaló folyamat okozhat (12). A hypophysis-adenomák után – melyek a klinikailag megnyilvánuló koponyaűri daganatok mintegy 10%-át teszi ki – a második leggyakoribb valódi tu-

moros laesiót a craniopharyngeomák képviselik (3, 24). Bár ez utóbbiak hisztogenezise vitatott, az ún. adamantinomatosus típusnak az odontogén daganatokhoz való hasonlósága alapján valószínű, hogy az embrionális zománcszerv maradványának származékai (21).

Paulus és mtsai 1999-ben, klinikailag craniopharyngeomaként viselkedő 110 intra- és/vagy suprasellaris daganat retrospektív szövettani vizsgálata során az esetek 35%-ában nem találtak a craniopharyngeomákra jellemző elemeket – elsősorban patognomikus hámkomponenst. Eseteiket a craniopharyngeomákban egyébként nem ritka és a sella-tájékra távolról sem specifikus degeneratív jelenségek – elsősorban szervülő vérzés nyomai, granulomatosus gyulladás, illetve szövetelhalás – előtérben állása jellemezte. Epidemiológiai adatokat, a laesiók radiológiai megjelenését, továbbá sebészi kezelésük kórjóslatát is figyelembevéve, munkacsoportjuk a hasonló laesiók önálló entitásként való elkülönítését javasolja (22).

A következőkben intézeteink 15 craniopharyngeoma iránydiagnózissal operált esetének klinikopatológiai utánvizsgálatával kíséreljük meg a *Paulus és mtsai* által a „sella-tájék xanthogranulomájának" elnevezett elváltozással kapcsolatos következtetéseket kritikailag reprodukálni.

Anyaggyűjtés

A Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Egészségtudományi Centrum Patológiai Intézete kórszövettani nyilvántartásának tízéves (1989–1998) anyagát áttekintve, 16 „craniopharyngeoma" klinikai iránydiagnózissal operált esetből származó szövettani preparátumot azonosítottunk. A betegek közül kettő (8. és 9. eset) reoperáción esett át; közülük egynek (9. eset) a második műtétből származó anyaga mikroszkópos vizsgálatra alkalmatlan volt. A fennmaradó 15 preparátumot az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1993-ban módosított kritériumai, illetve *Burger és mtsa* ajánlása szerint osztályoztuk és – ahol ez lehetséges volt – figyelembe vettük *Paulus és mtsai* tipizálási javaslatát is (7, 14, 16, 21). A betegek klinikai adatait, a tumorok radiológiai megjelenését, valamint a sebészi beavatkozás jellegét az *1. táblázat*ban foglaltuk össze.

A mikroszkópos újraértékelésre valamennyi eredeti metszet rendelkezésre állt, továbbá esetenként 1–3 archivált paraffinba ágyazott szövetblokkhoz is hozzáférhettünk. Ahol ez indokolt volt (1–3. eset), a következő speciális festési eljárásokat és immunhisztokémiai vizsgálatokat végeztük el: PAS (natívan és diasztáz-előkezeléssel), Sweet–Gordon-féle ezüstimpregnáció; epithelialis membrán-antigén (EMA, monoklonális – 1:50), gliafibrillaris savi fehérje (GFAP, poliklonális – 1:1000), macrophag-marker (CD68, monoklonális – 1:25), adrenokortikotrop hormon (ACTH, poliklonális – 1:10 000), prolaktin (PRL, poliklonális – 1:1000), növekedési hormon (GH, poliklonális – 1:1000), follikulusstimuláló hormon (FSH, poliklonális – 1:1000, valamennyi előzetes szérum a DAKO®, Glostrup, Dánia terméke), széles spektrumú citokeratin (AE1/AE3, monoklonális – 1:1000, Boehringer®). Az antigén-ellenanyag specifikus kapcsolódásának feltüntetésére a DAKO® nem avidin-biotin komplex képzésen alapuló EnVision® rendszerét alkalmaztuk.

Eredmények

Epidemiológia és klinikai adatok

Szövettani ismérvei alapján a preparátumok 80%-a felelt meg klasszikus (60% adamantinomatosus, 20% papillaris) craniopharyngeomának. Az adamantinomatosus variáns hisztogenezisét az analóg megjelenésű odontogén daganatokkal való összehasonlítás alapján is megerősítettük *(2. táblázat)*. Az adamantinomatosus craniopharyngeoma miatt operált betegek átlag életkora 23,5 év (szélső értékek: 4–56 év), a nők- és férfiak aránya azonos volt. A papillaris craniopharyngeomák idősebb – 46 éves – betegekből (szélső értékek: 37–60 év) kerültek eltávolításra és a nők–férfiak aránya 2:1 volt. A sem adamantinomatosus, sem papillaris hámkomponenst nem tartalmazó, illetve a *Paulus és mtsai* által kidolgozott diagnosztikus kritériumoknak megfelelő „xanthogranulomák" 20%-ban képviseltették magukat. Az ebbe a csoportba tartozó három beteg – valamennyi férfi – átlagéletkora 26 év (szélső értékek: 12–37 év) volt.

A preoperatív neuroradiológiai kép lényegében azonos volt a három típusú laesio tekintetében *(1. ábra)*: valamennyi közel azonos méretű, intra-, supra- vagy retrosellaris terjedésű cisztikus képletként mutatkozott; csupán a 14. eset korlátozódott látszólag a III. agykamrára.

A 8. eset recidívájától eltekintve, melyről nem állt rendelkezésre műtéti leírás, valamennyi tumort frontalis vagy frontotemporalis behatolásból közelítettük meg, és szubtotális vagy részleges eltávolítást végezhettünk.

Szövettani elváltozások

Az adamantinomatosus és papillaris craniopharyngeomák szövettani jellegzetességeit illetően, utalunk a témakörrel foglalkozó irodalmi forrásokra, továbbá a saját anyagunkban megfigyelt elváltozásokat összefoglaló *2. táblázat*ra (7, 14). Míg a papillaris craniopharyngeomákban csupán a stromalis erek körüli lymphocytahalmazok fordultak elő, addig az adamantinomatosus típusban változó intenzitású degeneratív és necrobioticus jelenségek is mutatkoztak. A *Paulus és mtsai* által xanthogranulomának tekintett három laesióban az utóbbiak csaknem egyeduralkodóak voltak. Heges kötőszövetbe ágyazott koleszterin-granulomák mellett, amorf szövettörmeléket, habos plazmájú macrophagokat, idősülő vérzéses epizódokra utaló hemosziderin-lerakódást és gócosan profúz lymphocytagyülemeket figyeltünk meg *(2. ábra)*. Fibroticus membrán felszínén elhelyezkedő, ellapult köbhám maradványát, elszórtan nyáktermelő kehelysejtekkel, csupán az 1. esetben láttunk *(3. ábra)*. Utóbbi élénk pancitokeratin-expressziót mutatott, de negatív volt a GFAP és S-100 protein-specifikus antitestekkel. Marginális agyszövet az összes reszekátum 53%-ában került eltávolításra; az adamantinomatosus craniopharyngeomák az ilyen esetek 75%-ában mutatták ennek inváziójá, míg a xanthogranulomák közül egyetlen (12%) szüremítette be a szomszédos neuropilt. További egy (2. eset) xanthogranuloma széli részén adenohypophysealis maradványszövet látszott, melynek nem neoplasztikus jellegét rácsrostimpregnációval és az acinusok plurihormonális jellegének immunhisztokémiai fenotipizálásával is igazoltuk. A 3. eset parányi területén néhány kötőszövetbe ágyazott follicularis hámképződmény foglalt helyet *(3. ábra)*. A laesiók egy részével eltávolított csontszövetben a velőűrök fibrosisa és csontátépülés volt jelen.

1. táblázat: A vizsgált esetek klinikopatológiai jellegzetességeinek áttekintése

Eset	Kor/nem	Klinikai tünetek	Méret	Sebészi megoldás	Szövettani diagnózis
1.	12/F	Alacsony növés, ACTH-és GH-hiány, látászavar	MRI: ∅5cm intra- és suprasellaris cisztikus tu.	JFC****, részleges eltávolítás	koleszterin-granuloma
2.	37/F	Hosszú ideje fenálló fejfájás, adinámia, libidocsökenés	CT: intra- és suprasellaris „hatalmas" cisztikus tu.	JFC, részleges eltávolítás	koleszterin-granuloma
3.	29/F	Nincs adat	Supra- és parasellaris tu.	Szubtotális eltávolítás	koleszterin-granuloma
4.	56/N	Fejfájás, látásromlás, diabetes insipidus	CT: ∅4cm suprasellaris cisztikus tu.	JFC, részleges eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
5.	43/N	Szellemi leépülés	MRI: ∅6cm suprasellaris cisztikus tu.	JFC, részleges eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
6.	12/F	Elhízás,kettőslátás, fejfájás	CT/MRI: scala posteriorba és III. agykamrába boltosuló cisztikus tu.	JFC, részleges eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
7.	11/N	Fejfájás, látótérkiesés	CT: 6∅cm intra- és suprasellaris cisztikus tu.	Szubtotális eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
8.	12/N	Évek óta tartó fejfájás, látótérkiesés	Ventrikulográfia: III. agykamrába és a scala posteriorba boltosuló cisztikus tu.	Szubtotális eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
8.(R)***	15/N	Panaszmentes	CT: III. agykamrába boltosuló cisztikus tu.	Nincs adat	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
9.	38/F	Ötéves korában carinopharyngeoma miatt műtét, panhypopituitarismus, adinámia, aluszékonyság	CT: ∅6cm intrasellaris és a sinus sphenoidalisba boltosuló cisztikus tu.	JFC, látszólag radikális eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
9.(R)	38/F	Daganatos recidíva	CT: ∅5cm cisztikus daganat	JFC, részleges eltávolítás	Szövettani feldolgozásra alkalmatlan anyag
10.	4/F	Látásromlás, diabetes insipidus	CT: a scala posteriorban ill. a foramen Monroe-ig terjedő cisztikus tu.	JFC, szubtotális eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
11.	6/F	Testi fejlődésben való elmaradottság, hypogonadismus	CT/MRI: ∅4cm intra- és suprasellaris cisztikus tu.	JFC, részleges eltávolítás	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
12.	60/N	Rohamszerű fejfájás, látótér beszűkülése	CT/MRI: suprasellaris cisztikus tu.	JFC, részleges eltávolítás	Papillaris craniopharyngeoma
13.	41/N	Amenorrhoea, progresszív látásromlás	Supra-, para- és retrosellaris „hatalmas" cisztikus tu.	JFC, szubtotális eltávolítás	Papillaris craniopharyngeoma
14.	37/F	Nincs adat	III. agykamrai tumor	JFC	Papillaris craniopharyngeoma

*** = recidív tumor; **** = jobb oldali frontalis craniotomia

Megbeszélés

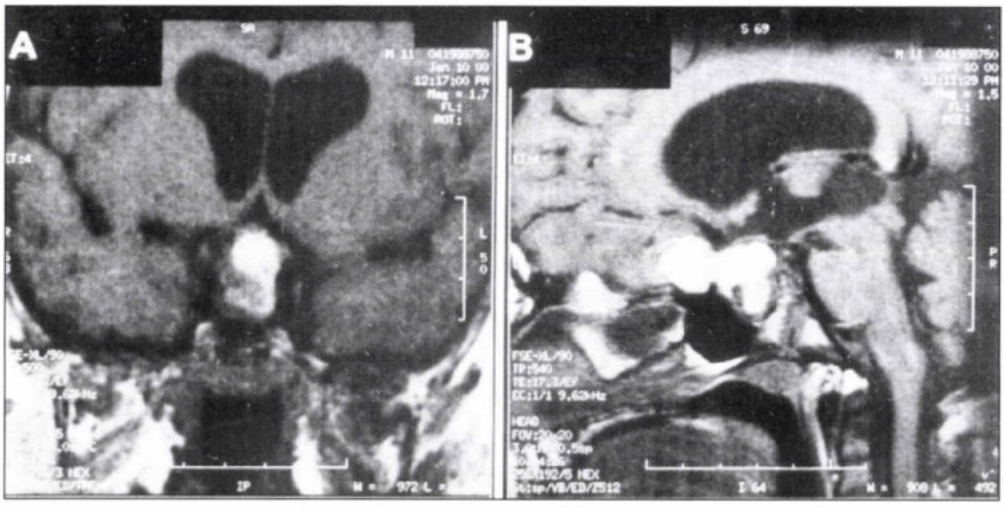
A sella-tájéknak a hypothalamohypophysealis működészavart, illetve neurológiai tüneteket okozó térfoglaló elváltozásai változatos eredetűek: a régió fejlődési zavarára visszavezethető teratoid képződmények mellett rendszerbetegségek (például Langerhans-sejtes histiocytosis, Erdheim–Chester-betegség), gyulladások (tuberculoma, sarcoidosis) és valódi daganatok egyaránt előfordulnak (5, 7, 12, 31).

A craniopharyngeomák az intracranialis daganatok mintegy 5%-át teszik ki és adamantinomatosus, illetve papillaris szubtípusaik elkülönítése prognosztikai jelentőséggel bír (1, 7, 12). Degeneratív elváltozások jellegzetesen az előbbiben fordulnak elő és jelenlétüket hagyományosan diagnosztikus értékűnek tartják a mikroszkóposan megfigyelhető specifikus hámkomponens hiányában is. *Paulus és mtsai* 1999-ben, 110 „craniopharyngeoma" klinikai kórismével operált beteg kórszövettani anyagát új-

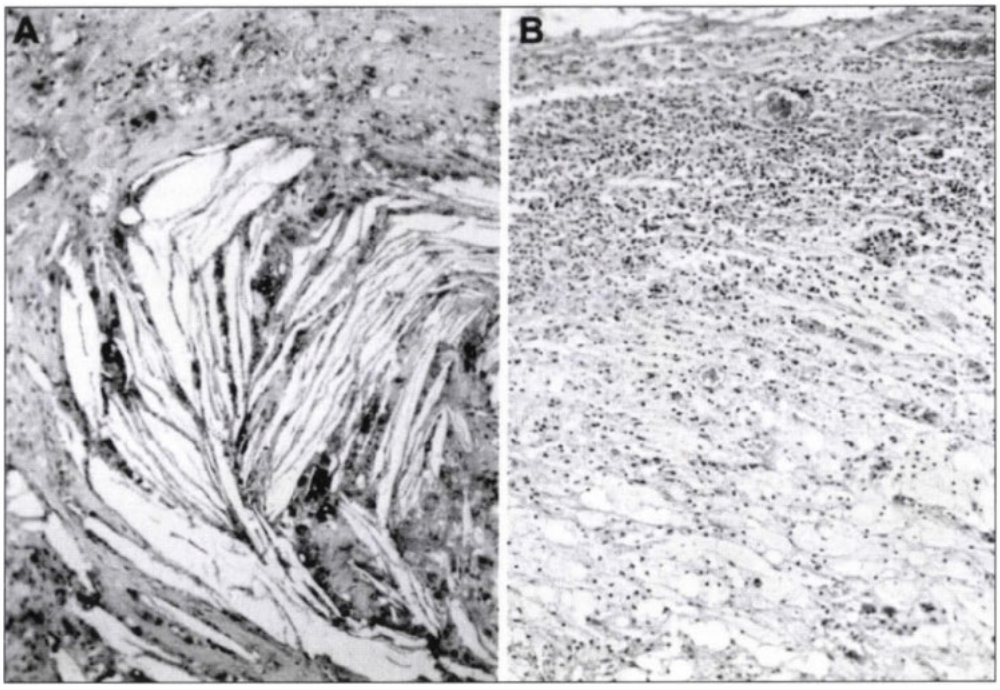
2. táblázat: A vizsgált esetek szövettani jellemzőinek összefoglaló áttekintése

	Eset száma													
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	8.R	9.	10.	11.	12..	13.	14.
Szövettan	Koleszterin-granuloma			Adamantinomatosus craniopharyngeoma									Papillaris craniopharyngeoma		
Hám	Atrophiás köbhám, kehelysejtek	-	-	Odontogén hám	Odontogén hám	Atrophiás laphám, odontogén hám	Odontogén hám	Odontogén hám	Odontogén hám	Odontogén hám	Odontogén hám	Odontogén hám	Réteges laphám	Réteges laphám	Réteges laphám
Elszarusodás	-	-	-	-	„Nedves" keratin	„Nedves" keratin	„Nedves" keratin (<2%)	„Nedves" keratin	„Nedves" keratin (+/-)	„Nedves" keratin (<2%)	„Nedves" keratin (<2%)	„Nedves" keratin	<1%	-	-
Kalcifikáció	+	-	-	-	+	+	<5%	+	-	-	-	+	-	-	-
Necrosis	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Hemosziderin	<5%	+	~15%	<2%	+	+	-	-	-	<1%	-	+	-	-	-
Lipidizált macrophagok	+	+	~5%	~10%	+	~10%	-	-	-	<5%	-	~10%	-	-	-
Lobsejtek	~10-20%	+	+	+	+	+	<1%	-	+	~5%	-	+	+	+	~10%
Koleszterin-granulomák	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	
Agyi invázió	-	+	Ø*	Ø	Ø	+	Ø	+	+	+	+	+/-	Ø	Ø	Ø
Odontogén tu. Osztályozás	-	-	-	Plexiform ameloblastoma	Kalcifikáló odontogén ciszta/ Ameloblastoma	Kalcifikáló odontogén ciszta/ Ameloblastoma	Plexiform és a follicularis ameloblastoma	Kalcifikáló odontogén ciszta	Kalcifikáló odontogén ciszta	Kalcifikáló odontogén ciszta	Follicularis és plexiform ameloblastoma	Kalcifikáló odontogén ciszta	-	-	-

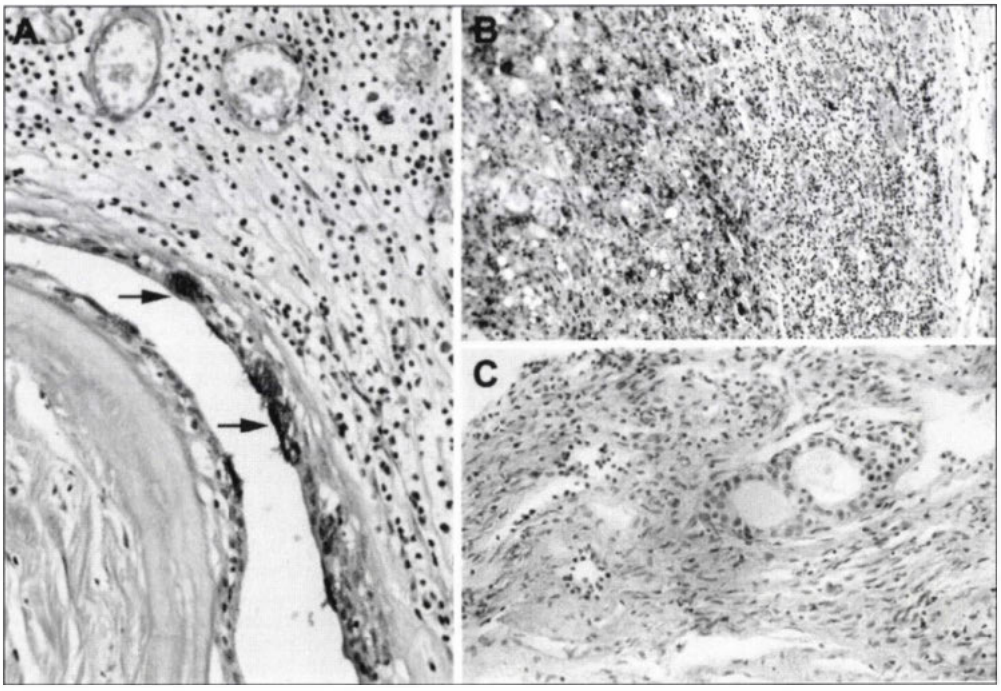
*= a minta agyszövetet nem tartalmazott



1. ábra: A sella-tájék koleszterin-granulomájának radiológiai megjelenése (1. eset)
(A) A koponya T_1 súlyozott frontalis MRI-felvételén a koleszterin-granuloma suprasellarisan is terjedő térfoglalásként ábrázolódik. A subdiaphragmaticus komponens cisztának megfelelő jelintenzitású. (B) Sagittalis T_1 súlyozott képen az orbitofrontalis és retrosellaris képleteket is diszlokáló szolid, a kontrasztanyagot részben halmozó terime ábrázolódik, mely okkluzív hydrocephalusszal szövődött



2. ábra: A koleszterin-granuloma mikroszkópos alkotóelemei
(A) Nekrotikus szövettörmelékbe ágyazott koleszterinkristályok többmagvú óriássejtek alkotta idegentest reakcióval; CD68, immunperoxidáz-technika – eredeti nagyítás: × 200. (B) Lymphocytákból és habos plazmájú macrophagokból álló, gyulladásos reakció; H. E. eredeti nagyítás: × 200



3. ábra: Hám- és epitheloid morfológiájú sejtek a koleszterin-granulomában
(A) Az 1. eset cisztikus részét ellapult köbhám béleli számos PAS-pozitív nyákcseppet tartalmazó kehelysejttel (nyilak); PAS-reakció – eredeti nagyítás: × 400. (B) A 3. eset heges kötőszövetébe ágyazottan néhány hypophysis vagy Rathke-tasak eredetű folliculus foglal helyet; H. E. – eredeti nagyítás: × 400. (C) A vakuolizált macrophagok élénk CD68 immunreakciót adnak; immunperoxidáz-technika, eredeti nagyítás: × 200

ravizsgálva, 37 olyan elváltozást találtak, melyekben az adamantinomatosus craniopharyngeoma részjelenségének tartott nekrózis, koleszterin-granulomák, hemosziderin-depozíció, idült lobsejtes beszűrődés és habos plazmájú macrophagok csaknem egyeduralkodók voltak (22). Adamantinomatosus craniopharyngeomára (a szerzők által kalcifikáló odontogén cisztaként osztályozott szubtípusra) patognomikus hám együttes jelenlétét – mely nem haladta meg a szövettani preparátum tömegének 10%-át – mindössze 3 esetben észlelték. A csaknem minden esetben cisztikus tumorok 13 esetben (35%) tartalmaztak a jelen tanulmányunkban bemutatotthoz (1. és 3. eset) hasonló, nem odontogén köbhámbélést, vagy azzal rokon szerkezetű folliculusokat. Jóllehet *Paulus és mtsai* nem szolgáltatnak adatokat a műtétek során eltávolított agyszövet gyakoriságáról (feltételezhető, hogy ebben az általuk alkalmazott transsphenoidalis megközelítés és az intézetünkben szokványos craniotomiás módszer is szerepet játszhat) „xanthogranulomaként" kórismézett daganataik egyike sem mutatott a 2. esetünkhöz hasonló agyi inváziót.

Bemutatott eseteink radiológiai jellegzetességeit és intraoperatív megjelenésüket csak részben tudtuk rekonstruálni *(2. táblázat)*. *Paulus és mtsai* adataitól eltérően (~ 56%), valamennyi, általunk operált adamantinomatosus craniopharyngeoma tartalmazott cisztikus részeket. Há-

rom xanthogranulománk közül kettő (~ 67%) volt biztosan tömlős. Intrasellaris komponens – suprasellaris terjeszkedéssel is – két esetünkben ábrázolódott, míg az adamantinomatosus craniopharyngeomák 60%-a suprasellaris kiindulású volt. A viszonylag kis esetszámból adódó statisztikai elemzés fogyatékossága ellenére, adataink lényegében megfelelnek *Paulus és mtsai* észlelésének.

Intrasellaris vagy részben intrasellaris elhelyezkedésük miatt a xanthogranulomák *Paulus és mtsai* anyagában jellegzetesen hypopituitarismussal szövődtek (65%). Első esetünkben ACTH és GH hiánya igazolódott. A 2. beteg által panaszolt libidocsökkenés hátterében valószínűleg inkább a nagyméretű és suprasellarisan is terjedő xanthogranuloma által okozott hyperprolactinaemia (ún. nyélátmetszési effektus) állhatott. A xanthogranulomák és a klasszikus craniopharyngeomák átlagos mérete között egyébként nem mutatkozott szignifikáns különbség.

A sebésztechnikai megoldás jellege mellett, különbséget észleltünk azonban az eltávolíthatóság radikalitása tekintetében: egyetlen adamantinomatosus craniopharyngeoma kivételével (8. és 8. R eset) – mely azonban szövettanilag agyi inváziót mutatott és recidivált – a reszekció valamennyi esetben szubtotális vagy részleges volt.

A sella-tájék xanthogranulomáinak keletkezése tisztázatlan. Nozológiai besorolásuk egyik alapvető akadálya nevezéktani eredetű. A xanthogranulomák jóindulatú, de autonóm növekedésű kötőszöveti daganatok (10, 13). A koleszterin-granuloma ezzel szemben nekrózis, koleszterinkristályokat övező idegentest-óriássejtek, habos plazmájú macrophagok, valamint lymphocyták alkotta, többé-kevésbé körülírt reaktív elváltozás. A hasonló laesiók megjelölésére munkacsoportunk is „a koleszterin-granuloma" elnevezést alkalmazza. Talán koleszterin-granulomának megfelelő elváltozást elsőként *Blumer* írt le „cholesteatomatosus endothelioma" néven, 1990-ben (4).

Bár leggyakoribbak a koponyaüregben – így a sziklacsontban (8) és orbitofrontalisan (17) –, számos extracranialis szervben is észlelték előfordulásukat (2, 6, 9, 19, 20, 23, 25, 27, 28). A központi idegrendszer – egyébként rendkívül ritka – koleszterin-granulomáinak többsége intraaxialis: a III. agykamra kolloid cisztájában és a plexus chorioideus stromájában írtak le koleszterin-granulomát (11, 15, 18, 29). Paraaxialis elhelyezkedésben két tömlős koleszterin-granulomát dokumentáltak a hátsó koponyaárokban (26, 32).

A necrobioticus-granulomatosus összetevő eredetéül nagy valószínűséggel preformált üregbe történő, ismételt vérzéses epizódok, s az azokból származó lebontási termékek, illetve szöveti válaszreakció szolgálhat (30). E tekintetben említést érdemel, hogy *Paulus és mtsai* anyagában az adamantinomatosus craniopharyngeomák mintegy 18%-ában, saját gyűjtésünkben pedig a hasonló tumorok 40%-ában voltak jelen kis kiterjedésű koleszterin-granulomák. Ezt a feltételezést támogatják *Eisenberg és mtsai*nak, valamint *McNab és mtsai*nak a sziklacsont csúcsán, illetve az orbitofrontalis diploeban kialakult koleszterin-granulomák keletkezésével és kezelésével kapcsolatos tapasztalatai (8, 17). Figyelemreméltó az is, hogy az extracranialis koleszterin-granulomák – jelesül az epididymis hasonló elváltozása – szintén vascularis/ischaemiás eredetű (20).

Vérzés előfordulhat Rathke-tasak-cisztában és a hypophysis portalis keringése talán szerepet játszik, mind az adenomákkal kapcsolatos hypophysis-apoplexiában, mind a sella-tájék koleszterin-granulomáinak kiváltó tényezőjeként.

Paulus és mtsai által 35%-ban, míg saját anyagunk csupán egyetlen esetében (1. eset) fellelhető hámkomponens szintén több forrásból származhat. Az adenohypophysis maradványsejtjei tágult folliculusok képzésére és laphám-metapláziára egyaránt képesek (22). Laphám- és kehelysejtek – akár egyidejűleg is – irritált Rathke-tasakcisztában is kimutathatók (15), és a diaphragma sellae alá türemkedő meningothel-sejtek is valószínűleg képesek endodermalis (ún. enterogén vagy bronchogén) metapláziára (33). Végül a diszontogén eredetet feltételező elméletek közül, figyelmet érdemel az embrionális fogléc és a Rathke-tasak morfogenezise során bekövetkező csíratévedés (kollízió).

Bármely elmélet nyer is bizonyítást, a koleszterin-granuloma kialakulásának alapfeltétele zárt szöveti üregek létrejötte és az ezekben hagyományosan „degeneratívnak" nevezett elváltozások előtérbe kerülése. A sella-tájék koleszterin-granulomája az adamantinomatosus craniopharyngeoma ontogenezisének és természetes lefolyásának részeként értelmezhető, melynek specifikus hajlamosító tényezői feltárásra várnak.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk Vörös Erika dr. Ph.D. egyetemi adjunktusnak a radiológiai felvételek értelmezésében való közreműködéséért, valamint Pintér Klára, Lábdy Mária és Halmágyiné Sarró Anikó munkájáért a kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálatokban. A képi anyag kidolgozásában Dezső Mihály intézeti fotográfus nyújtott segítséget.

IRODALOM: 1. *Adamson, T. E., Wiestler, O. D., Kleihues, P. és mtsa:* Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. J. Neurosurg., 1990, *73,* 12–17. – 2. *Al-Amer, A. F., Walia, H. S., Madda, J. P.:* Cholesterol granuloma of the peritoneum. Can. J. Surg., 1990, *33,* 410–413. – 3. *Asa, S. L.:* Tumors of the pituitary gland. Atlas of tumor pathology. AFIP, 3rd series, 1997, *22,* 47–49. – 4. *Blumer, G.:* Bilateral cholesteatomatous endothelioma of the choroid plexus. Johns Hopkins Hosp. Rep., 1900, *9,* 279–290. – 5. *Boggan, J. E., Davis, R. L., Zorman, G. és mtsa:* Intrasellar epidermoid cyst. Case report. J. Neurosurg., 1983, *58,* 411–415. – 6. *Bundgaard, N., Eriksen, H. E., Greisen, O.:* Inflamed adenolymphoma with cholesterol granuloma. J. Laryngol. Otol., 1987, *101,* 967–970. – 7. *Burger, P. C., Scheithauer, B. W.:* Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. AFIP, 3rd series, 1994, *10,* 349–369. – 8. *Eisenberg, M. B., Haddad, G., Al-Mefty, O.:* Petrous apex cholesterol granulomas: evolution and management. J. Neurosurg., 1997, *86,* 822–829. – 9. *Grignon, D. J., Kirk, M. E., Haines, D. S.:* Cholesterol granulomas in lymph nodes draining a benign ovarian neoplasm. Arch. Pathol. Lab. Med., 1985, *109,* 1124–1126. – 10. *Gudeman, S. K., Young, H. F., Waybright, E. A. és mtsa:* Unilateral proptosis secondary to a retroorbital tumor: fibrous hystiocytoma or xanthogranulomatous lesion. Case rep. Surg. Neurol., 1981, *15,* 153–157. – 11. *Hadfield, M. G., Ghatak, N. R., Wanger, G. P.:* Xanthogranulomatous colloid cyst of the third ventricle. Act. Neuropath., 1985, *66,* 343–346. – 12. *Horvath, E., Scheithauer, B. W., Kovacs, K. és mtsa:* Neoplasms and related lesions of the hypothalamus, posterior pituitary and sellar region. In Greenfield's Neuropathology. Szerk.: Graham, D. I., Lantos, P. L. 6th ed. Arnold, 1997, II; 1035–1054. – 13. *Hurt, M. A., Santa, C. D. J.:* Tumors of the skin. In Diagnostic histopathology of tumors. Szerk.: Fletcher, C. D. M., 1995, I; 1021–1022. – 14. *Kleihues, P., Burger, P. C., Scheithauer, B. W.:* Histological typing of tumours of the central nervous system. World Health Organization, 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, 1993. – 15. *Kleinschmidt-DeMasters, B. K., Lillehei, K. O., Stears, J. C.:* The pathologic surgical and MR spectrum of Rathke cleft cysts. Surg. Neurol., 1995, *44,* 19–27. – 16. *Kramer, I. R. H., Pindborg, J. J., Shear, M.:* Histological

typing of odontogenic tumours. World Health Organization, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1992. – 17. *McNab, A. A., Wright, J. E.:* Orbitofrontal cholesterol granuloma. Ophthalmology, 1990, *97,* 28–32. – 18. *Muenchau, A., Laas, R.:* Xanthogranuloma and xanthoma of the choroid plexus: evidence for different etiology and pathogenesis. Clin. Neuropathol., 1997, *16,* 72–76. – 19. *Nast, C. C., Cohen, A. H.:* Renal cholesterol granulomas: identification and morphological pattern of development. Histopathology, 1985, *9,* 1195–1204. – 20. *Nistal, M., Mate, A., Paniagua, R.:* Granulomatous epididymal lesion of possible ischemic origin. Am. J. Surg. Pathol., 1997, *21,* 951–956. – 21. *Paulus, W., Stöckel, C., Krauss, J. és mtsai:* Odontogenic classification of craniopharyngiomas: a clinicopathological study of 54 cases. Histopathol., 1997, *30,* 172–176. – 22. *Paulus, W., Honegger, J., Keyvani, K. és mtsa:* Xanthogranuloma of the sellar region: a clinicopathological entity different from adamantinomatous craniopharyngioma. Act. Neuropathol., 1999, *97,* 377–382. – 23. *Russack, V., Lamers, R. J.:* Xanthogranulomatous endometritis. Report of six cases and a proposed mechanism of development. Arch. Pathol. Lab. Med., 1990, *114,* 929–932. – 24. *Russell, D. S., Rubinstein, L. J.:* Pathology of tumours of the central nervous system, Edward Arnold, London, Melbourne, Auckland, 1989. 695–705. old. – 25. *Sato, K., Takahashi, H., Amano, H. és mtsai:* Diffuse progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas in childhood. Eur. Respir. J., 1996, *9,* 2419–2422. – 26. *Schwartz, A. M., Jensen, M. E., Daks, D. A. és mtsa:* Epithelial cyst in cerebellopontine angle with xanthogranulomatous changes simulating cholesterol granuloma. Surg. Neurol., 1989, *31,* 454–458. – 27. *Smith, G. L., Hicks, P., Wijesinghe, D. P. és mtsa:* Cholesterol granuloma of the breast presenting as an intracystic papilloma. Br. J. Radiol., 1997, *70,* 1178–1179. – 28. *Suster, S., Rosai, J.:* Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. Am. J. Surg. Pathol., 1991, *15,* 388–398. – 29. *Szper, I., Oi, S., Leestma, J. és mtsai:* Xanthogranuloma of the third ventricle. Case report. J. Neurosurg., 1979, *51,* 565–568. – 30. *Vajtai, I., Varga, Z.:* Origin of de novo central nervous system cavernomas. J. Neurosurg., 1998, *88,* 616–617. – 31. *Vajtai, I., Varga, Z., Scheithauer, B. W. és mtsa:* Chordoid glioma of the third ventricle: confirmatory report of a new entity. Hum. Pathol., 1999, *30,* 723–726. – 32. *Vaquero, J., Leunda, G., Cabezudo, J. M. és mtsai:* Posterior fossa xanthogranuloma. Case report. J. Neurosurg., 1979, *51,* 718–722. – 33. *Varga, Z., Vajtai, I., Bodosi, M. és mtsa:* Intracranial respiratory epithelial cysts: report of two cases. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1996, *49,* 104–108.

(Vajtai István dr., Brunnhofweg 45 CH-3008, *Bern* Schweiz)

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!"
(Bródy)

Meghívó

a Májbetegekért Alapítvány *2001. május 18-án,* a Semmelweis Egyetem, Budapest Elméleti Tömb (IX., Nagyvárad tér) nagytermében hatodik alkalommal rendezi meg háziorvosok és gastroenterológusok részére egynapos továbbképző konferenciáját,

VI. Májnap címmel.

A rendezvényen való részvételt a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszéke 2 kreditponttal ismeri el.

A konferencián elhangzó előadások:

1. *Prof. Dr. Böszörményi Nagy György* (Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet): Hepatopulmonalis syndroma
2. *Prof. Dr. Nemesánszky Elemér* (Budai Irgalmasrendi Kórház): Portalis hypertensio és ascites
3. *Dr. Péter Zoltán* (Fővárosi Szent László Kórház): Portalis hypertensio és a gastrointestinalis tractus
4. *Dr. Szőnyi László* (Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika): Gyermekkori májbetegségek és szerepük a felnőttkori májbetegségek kialakulásában
5. *Dr. Makara Mihály* (Fővárosi Szent László Kórház): A gyógyszermetabolizmus genetikai háttere, az antibiotikumok metabolizmusának szerepe a gyógyszerinterakciók hátterében
6. *Dr. Telegdy László* (Fővárosi Szent László Kórház): Az antiviralis szerek szerepe a májbetegségek kezelésében
7. *Dr. Rókusz László* (Központi Honvéd Kórház): Májbetegségek elleni védőoltások, védőoltások májbetegeknek
8. *Dr. Görög Dénes* (Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika): Májtranszplantáltak gondozása

Az előadások 30 percesek, egy-egy tematikai blokkot kerekasztal-megbeszélés és vita követ.
A rendezvény egész ideje alatt a szponzorok kiállítanak. A büfét az Alapítvány adja.

Tudományos szervező: *Dr. Telegdy László,* Fővárosi Szent László Kórház
Tel./Fax: 455-8225
Szervezés: *Tóth Andrea,* Tel./Fax: 212-2232

Hamarosan megjelenik a **Springer Tudományos Kiadó** gondozásában

Fejezetek a klinikai neurológiából az ezredfordulón

című kiadvány **Prof. Dr. Vécsei László, Dr. Gárdián Gabriella, Dr. Tajti János** szerkesztésében.

A tartalomból:

1. A neurológia a harmadik évezred hajnalán
2. Endokrin zavarok epilepsziás kórképekben
3. Az idegrendszeri excitotoxinok patológiai és klinikai jelentősége
4. Az idegrendszeri excitotoxinok patológiai és klinikai jelentősége II. Az ischaemia cellularis következményei. A krónikus neurodegeneráció, a befolyásolás lehetőségei
5. A fájdalom pályrendszer transzmitterei a klinikai gyakorlatban
6. A fejfájás tünettana, diagnózisa és terápiája
7. Újabb adatok a neurodegeneratív kórképek patomechanizmusához
8. A Parkinson-kór farmakoterápiája: 1999
9. A parkinsonismus patomechanizmusa
10. A relapszus-remisszió kórformájú sclerosis multiplex kezelése
11. Vizuális eseményfüggő potenciálok vizsgálata Parkinson-kórban és esszenciális tremorban
12. Neurodegeneráció: öregedés és demencia. Elektrontranszport zavar, mint etiopatogenetikai tényező. Terápiás lehetőségek
13. Molekuláris genetikai diagnózis Huntington-kóros betegeknél
14. Újabb adatok a tenziós típusú fejfájás patobiokémiájához
15. A migrén pathomechanismusának és terápiájának citokémiai alapjai
16. A migrén farmakoterápiája: 1999
17. A cluster fejfájás trigeminovascularis elmélete
18. Liquordiagnosztikai vizsgálatok sclerosis multiplexes betegekben
19. Az epilepszia farmakoterápiája: 1999

Tervezett terjedelem: 170 oldal

A könyv várható ára: kb. **4700.- Ft**

Springer Tudományos Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

Springer

Előjegyzési lap

Alulírott előjegyzem *Vécsei–Tajti–Gárdián:* **Fejezetek a klinikai neurológiából az ezredfordulón** című könyvet ... példányban, körülbelül 4700.- Ft/pld. áron. A megrendelést a könyv megjelenése után egy hónapon belül, postai úton teljesítjük, a postaköltséget a megrendelő fizeti.

Név: .....

Lakcím: .....

Számla címzettje: .....

Dátum: .....

.....
aláírás

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Humán calicivírus-járvány kórházi osztályon

Reuter Gábor dr.[1,2], Kucsera Sándorné[3], Somogyi Györgyné[3], Lencsés Gyöngyi dr.[3] és Szűcs György dr.[1,2]

Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Baranya Megyei Intézete, Pécs, Regionális Virológiai Laboratórium (igazgató: Antal Ilona dr.)[1]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet (intézetvezető: Emődy Levente dr.)[2]

Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Fejér Megyei Intézete, Székesfehérvár, Epidemiológiai Osztály (igazgató: Ferencz Péter dr.)[3]

A *Caliciviridae* családba tartozó humán calicivírusok (HuCV) világszerte, életkortól függetlenül az akut, nem bakteriális gastroenteritises megbetegedések és járványok leggyakoribb kórokozói. Kiemelkedő szerepet játszanak az időlegesen zárt emberi közösségekben élelmiszerek, közvetlen kontaktus és víz útján terjedő fekoorális fertőzésekben. A szerzők első esetben számolnak be HuCV okozta kórházi járványról Magyarországon. 2000. május 9–24. között egy megyei kórház női, krónikus pszichiátriai osztályán lezajlott járvány során 143 exponált személyből 35-en betegedtek meg (24,5%) enyhe, nem bakteriális gastroenteritisben. 17 beteg székletmintájából 12 esetben (70,6%) sikerült reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT–PCR) módszer segítségével a vírust kimutatni. Ez az első felismert humán calicivírus okozta kórházi járvány hazánkban, melyet molekuláris biológiai módszerekkel és részletes epidemiológiai adatokkal sikerült igazolni.

Kulcsszavak: humán calicivírus, gastroenteritis, kórházi járvány, reverz transzkripció, polimeráz láncreakció

Human calicivirus outbreak in hospital. Human caliciviruses (HuCV) – such as Norwalk-like and Sapporo-like viruses – members of the family *Caliciviridae,* are a major cause of acute non-bacterial gastroenteritis in persons of all ages worldwide. They are important pathogens in food- and waterborne diseases in which the transmission can often be traced to fecally contaminated water or foods, and spread by person-to-person contact, vomitus or airborne droplets. HuCV-associated outbreaks involving large numbers of people usually occur in settings where people congregate. Between May 9 and 24, 2000, an outbreak of acute, mild, nonbacterial gastroenteritis occurred in woman, chronic psychiatric ward of a county hospital where 35 of 143 persons (24,5%) were registered with characteristic symptomes. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT–PCR) assay was used for virus detection. HuCV was found in stool samples in 12 of 17 (70.6%) ill persons. This is the first HuCV-associated hospital outbreak of gastroenteritis in Hungary where HuCV was successfully detected by molecular method and its etiologic role was also supported by epidemiologic investigation.

Key words: human calicivirus, gastroenteritis, hospital outbreak, reverse transcription, polymerase chain reaction

Nemzetközi adatok szerint a humán calicivírusok – a ritkán felismert sporadikus, akut gastroenteralis megbetegedések mellett – kiemelkedő szerepet játszanak a nem bakteriális, járványos gastroenteritis fertőzésekben. A szórványos esetek 20–40%-át, a járványoknak pedig akár a 90%-át is okozhatják (7, 8, 16). A *Caliciviridae* család négy nemzetségéből emberi megbetegedést kettő okoz, a Norwalk-szerű (NLVs) vírusok vagy korábbi, morfológiai eredetű nevükön „kis kerek-struktúrált vírusok" (SRSVs) és a Sapporo-szerű vírusok nemzetségei (SLVs, „klasszikus" calicivírusok) (10, 15).

A fertőzés forrása az ember, a terjedési mód elsősorban a fertőzött széklettel kontaminált élelmiszer, a közvetlen („piszkos kezek") és közvetett kontaktus, valamint a víz, de megtörténhet a fertőzés a hányadék vaporizációja útján aeroszollal is (1, 12, 15). Novembertől–májusig gyakoribbak a megbetegedések („winter vomiting disease"), de gyakorlatilag az év minden szakában számolni kell jelenlétükkel (13). Epidémiák leggyakrabban időlegesen zárt emberi közösségekben fordulnak elő (kórház, idősek otthona, szociális otthon, óvoda, iskola, étterem, szálloda, laktanya, gyermektábor, uszoda, kirándulóhajó stb.), ahová a vírus bekerülve primer és szekunder módon is gyorsan terjed és rövid idő alatt nagyszámú megbetegedést okozhat (6, 19). Ezek közül éppen a kórházi, egészségügyi és ápolási intézmények a HuCV-járványok leggyakoribb helyszínei (6, 13).

A humán calicivírusokat kísérleti állatban, szövettenyészetben eddig nem sikerült szaporítani (18, 19) és ez a vizsgálatukat, diagnosztikájukat a molekuláris biológiai módszerek megjelenéséig nagyon korlátozta. Ma kimutatásuk elsősorban RT–PCR módszerrel történik a konzervatív génrégióik (RNS-függő RNS-polimeráz [ORF1], kapszid régió [ORF2]) specifikus primerpárokkal történő

Rövidítések: HuCV = humán calicivírus; RT–PCR = reverz transzkripció-polimeráz láncreakció; NLVs = Norwalk-szerű vírusok; SLVs = Sapporo-szerű vírusok; SRSV = kis kerek-struktúrált vírusok; ORF = open reading frame; PBS = foszfátpuffer oldat; bp = bázispár; G = genocsoport

felszaporításával. A víruscsaládba való pontos besorolásukra pedig szekvenciaanalízist végeznek (2).

Hazánkban a csaknem egy éve megkezdett calicivíruskimutatások már jelezték jelentős szerepüket a közösségi járványokban (5, 20, 21), és most először számolhatunk be HuCV okozta kórházi járványról is, melyet mind virológiai, mind epidemiológiai módszerekkel sikerült igazolni. Célunk a figyelem felkeltése is, hogy a nem bakteriális, eddig sokszor „ismeretlen etiológiájú"-nak minősített kórházi gastroenteritis-járványokban – az elérhető laboratóriumi háttér birtokában – vizsgálatok történjenek e kórokozók szerepének igazolására.

Anyag és módszer

Epidemiológiai vizsgálat

Egy dunántúli megyei kórház krónikus női pszichiátriai osztályán zajló gastroenteralis esetek halmozódásáról a kórház kórházhigiénés csoportja telefonon tájékoztatta a területileg illetékes megyei ÁNTSZ-t a járvány kezdete után 1 héttel, 2000. május 15-én. Ezt követően az epidemiológiai adatokat a helyszíni vizsgálatok során a betegek, illetve az egészségügyi dolgozók kikérdezésével és az egészségügyi dokumentáció (kórlapok, lázlapok, ápolási lapok) adatainak elemzésével gyűjtöttük. Több alkalommal telefonon is történt adategyeztetés a pszichiátriai osztály vezetőjével, főnővérével és a higiénés csoport munkatársaival.

Székletminták

A kórházi gastroenteritis-járványból 22, rutin bakteriológiai módszerekkel kórokozót nem tartalmazó székletmintát kapott laboratóriumunk „calicivírus" kimutatására. Ezek közül 17 minta a járvány során megbetegedett, 5 pedig nem beteg, exponált személytől (környezetszűrés) származott.

Virális nukleinsav kivonása a székletmintákból, reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT–PCR), primerek

A virális RNS kivonásához és az RT–PCR-hez felhasznált anyagok és az eljárás menete megegyezett a korábban már közöltekkel (20). Két primerpárt használtunk, melyek a NLV-ok és a SLV-ok genetikai állományából az RNS-függő RNS-polimerázt kódoló gén (ORF1) konzervatív régiójára specifikusak: a p289/p290 (14) és a néhány nukleotidban módosított p289/p290A-t (közvetlenül kapott, nem publikált primerek), melyeket *Jiang és mtsai* terveztek 1999-ben. Az amplifikált termék mindkét primerpár használatával NLV esetén 319, SLV esetén pedig 331 bázispár nagyságú (14). Negatív kontrollként nukleázmentes vizet használtunk. A termékeket agarózgélben futtattuk, méretüket BioCapt (Version 97.05s for Windows, 1997) számítógépes program segítségével határoztuk meg.

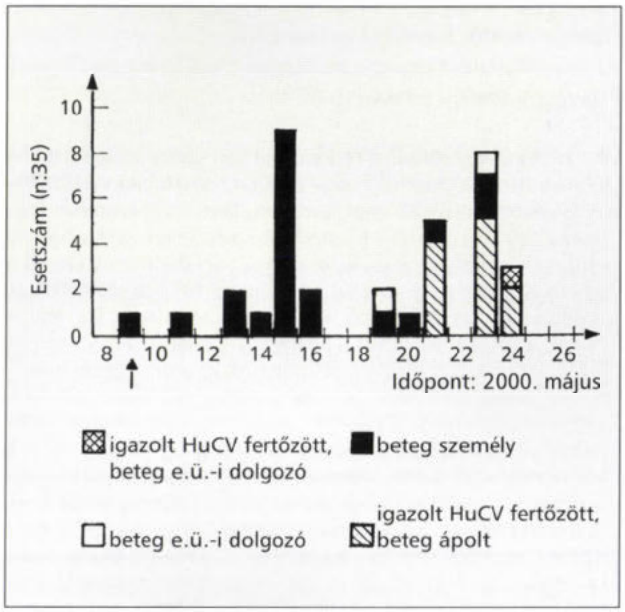
Eredmények

Epidemiológiai adatok

A megyei kórház krónikus, női pszichiátriai osztályán az enyhe, gastroenteralis megbetegedések halmozódásának kezdete 2000. május 9-e volt, az utolsó megbetegedés pedig május 24-én történt. A 15 nap alatt összesen 35 fő betegedett meg (32 ápolt és 3 egészségügyi dolgozó). Az exponáltak száma 143 volt, 104 ápolt és 39 egészségügyi dolgozó. Az ápoltaknál 30,7%, a dolgozók között pedig 7,7% volt a megbetegedések aránya. Az exponált személyek 24,5%-ának volt tünetekkel járó fertőzése *(1. táblázat)*. A 35 nőbeteg átlagéletkora 54 év (19–94) volt. Május 9-től 16-áig 16 ápolt betegedett meg az osztály földszinti, 48 ágyas részén, majd 3 nap elteltével május 19–24 között

1. táblázat: A megbetegedettek és tünetmentes személyek aránya az exponáltak között

	Megbetegedett (%)	Tünetmentes exponált (%)
Osztályos ápoltak	32/104 (30,7)	72/104 (69,3)
Egészségügyi dolgozók	3/39 (7,7)	36/39 (92,3)
Összesen:	35/143 (24,5)	108/143 (75,5)



1. ábra: Az ápoltak és az egészségügyi dolgozók megbetegedéseinek kezdete naponkénti bontásban, és az igazolt HuCV-fertőzöttek

A kétcsúcsú diagramból látható, hogy a járvány a kórház két szintje között időben eltolódva, az inkubációs időnek megfelelően, 2–3 nappal később jelentkezett. 2000. május 9–16-ig a földszinti kórtermekben zajlott és 15-én betegedtek meg a legtöbben. Május 19–24. között az első emeleti kórtermek voltak érintve és 23-án volt kiugrás a megbetegedések számában. A 12 (11 ápolt és 1 nővér) igazolt HuCV-fertőzött május 21. és 24. között betegedett meg. A nyíl a fertőzés forrásának tartott első beteget jelöli. (eü.-i: egészségügyi)

az első emeleti 56 ágyas részlegen további 19 megbetegedés történt (16 fő ápolt, 3 ápoló) *(1. ábra)*. A két emelet mind a 8–8 kórtermében volt legalább egy fertőzött személy. A 3 betegápoló az emeleten dolgozott. A megbetegedések jelentkezése naponkénti bontásban az *1. ábrán* látható.

Klinikai adatok

Hányingerrel, hányással kezdődő rosszullét vezette be a tüneteket. Ezt követően gyakori, híg, vizes, bűzös, sárgás széklettürítés volt a jellemző. A szimptómák gyakoriságát a *2. táblázat* mutatja. A vezető tünet a hasmenés volt (82,8%), de gyakori volt a hányás is (57,1%). Ugyanannyi betegnél volt borzongás, hőemelkedés (< 37,7 °C) és 37,7–38,8 °C-os láz. Az inkubációs idő rövid, minden esetben 2 napon belüli volt. A tünetek a betegek többségénél 1–2 napig tartottak. Súlyosabb kimenetelű megbetegedés nem volt; infúziós kezelésre egy betegnél sem volt szükség. Három betegnél 1 napi hasmenést követően, 2 napi tünetmentesség után, ismét jelentkezett has-

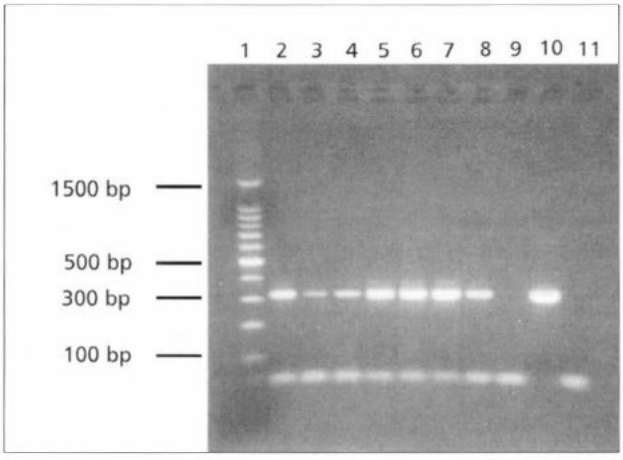
2. táblázat: A klinikai tünetek gyakorisága a járvány során megbetegedett 35 személynél

Klinikai tünetek	Gyakoriság (%)
Hasmenés	29/35 (82,8)
Hányás	20/35 (57,1)
Hasi fájdalom	11/35 (31,4)
Gyengeség	8/35 (22,8)
Hőemelkedés (<37,7C°)	4/35 (11,4)
Láz (>37,7C°)	4/35 (11,4)
Hányinger	3/35 (8,57)
Fejfájás, izomfájdalom, véres széklet: nem jelentettek	
78 székletminta rutin bakteriológiai vizsgálata	negatív

menés. A széklet rutin bakteriológiai vizsgálata a 35 ápolt betegeknél, valamint a környezetükben elvégzett, összesen 43 szűrővizsgálat bakteriális kórokozót *(Salmonella, Shigella, E. coli O124, Yersinia enterocolitica)* nem mutatott ki. Egyéb mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálat nem történt. A kórház más osztályain hasonló megbetegedést nem észleltek. Viszont az első beteg lakóhelye körüli kis településeken a megkérdezett háziorvosoknál gyors lefolyású, viszonylag enyhe enteralis megbetegedésekkel jelentkeztek betegek, akiknél az elvégzett széklet-bakteriológiai vizsgálatokkal kórokozót nem tudtak kimutatni.

Molekuláris vizsgálatok

A kórházi járványból virológiai vizsgálatra csak a megbetegedések második feléből állt rendelkezésre 22 egyszeri székletminta (14 ápolt betegtől, 3 az osztályon dolgozó beteg nővértől, 3 nem beteg dolgozótól és 2 nem beteg ápolttól). Közöttük a beteg személyek átlagos életkora 53,5 év (20–94), a nem beteg exponáltaké pedig 41,4 év (29–53) volt. Rutin székletleoltással vizsgálva mintáik bakteriális kórokozókat *(Salmonella, Shigella, E. coli, Yersinia enterocolitica)* nem tartalmaztak. Ugyanakkor az RT–PCR módszerrel, a p289/p290 és a p289/p290A primerpárokkal is vizsgálva, a 17 beteg személy mintája közül ugyanabban a 12 esetben (70,6%) (11 ápolt, 1 nővér) humán calicivírust lehetett kimutatni mindkét primerpárral *(1. ábra)*. A p289/p290 oligonukleotid használatával az amplikonok a p289/p290A primerpárhoz képest erősebb jelet adtak, de mind a 12 székletmintából a 300–400 bp között, azonos magasságban helyezkedtek el a termékek és méréssel 319 bp nagyságúnak bizonyultak *(2. ábra)*. Az öt exponált, de nem beteg személy (3 dolgozó, 2 ápolt) mintájából humán calicivírust nem tudtunk kimutatni.



2. ábra: Humán calicivírusra specifikus termékek kimutatása RT–PCR erősítés után, agarózgél-elektroforézissel, a kórházi járvány székletmintáiból
1. pozíció: DNS-marker (100 bp DNA Ladder, Promega, Madison, USA). 100, 300, 500, 1500 bázispár (bp) méretek az ábra bal szélén jelölve, 2–8. pozíció: nyolc székletmintából, calicivírusra specifikus primerrel (p289/p290) kapott 319 bp nagyságú termékek, 9. pozíció: negatív minta a kórházi járványból, 10. pozíció: pozitív kontroll (GII genocsoportba tartozó Lordsdale-szerű HuCV, magyarországi járványból) (5, 20), 11. pozíció: negatív kontroll. Az amplifikált termékeket etidium-bromid festést követően UV-fénnyel tettük láthatóvá

Megbeszélés

Hazánkban első alkalommal sikerült HuCV-t, mint etiológiai ágenst kórházi gastroenteralis járványból molekuláris biológiai módszerekkel igazolni (ráadásul úgy, hogy a kórokozó kimutatása a járvány tartama alatt sikerült). *Fankhauser és mtsai* 1996 januárja és 1997 júniusa között az Egyesült Államokban ismertté vált 86 HuCV eredetű járvány elemzése során, a fertőzések leggyakoribb helyszínéül (43%-ban) éppen a kórházi és ápolási otthonokat találták (6). Az egészségügyi és szociális intézmények között is elsősorban ott kell a HuCV-kal leggyakrabban számolni, ahol kedvezőtlenek az alapvető és a betegek életkorából, állapotából következő higiénés feltételek (gyermek-, pszichiátriai, értelmi fogyatékos, elfekvő-osztályok, szociális- és idősek számára létrehozott otthonok) (17). Svédországban a HuCV eredetű kórházi járványok 1994–1998 között lényegesen gyakrabban fordultak elő a 10 év alatti és 40 év feletti, különösen a 70–90 év közötti korosztály körében (13).

A kimutatott humán calicivírusok száma állandóan nő és taxonómiai besorolásuk is változik. Jelenleg a NLV-oknak kettő (GI, GII), a SLV-oknak egy (GIII) genocsoportja van (6, 10). A genocsoportokon belül pedig az egyes vírustörzsek – a genetikai különbségek, illetve hasonlóság alapján – klasztereket alkotnak. A genetikai heterogenitástól függetlenül a HuCV-fertőzésnek négy diagnosztikus kritériuma van – melyek az ismertetett kórházi járványnak is jellemzői voltak: 1. az esetek többségében a vezető klinikai tünet a hányás (gyakorisága > 50%), 2. a fertőzésnek rövid, 24–48 órás az átlagos inkubációs ideje, 3. ugyancsak rövid, 12–60 órás a klinikai lefolyás ideje, valamint 4. a széklet rutin bakteriológiai leoltásával kórokozó nem tenyészthető ki (10, 21). A leggyakoribb szimptómák pedig a „4H"-val írhatók le: hányás, hasmenés, hasi fájdalom, hőemelkedés. Gyermekeknél a hányás, felnőtteknél a hasmenés a dominálóbb tünet (12).

Fankhauser és mtsai a fent már említett közleményükben 57 HuCV-járvány 37%-ában az élelmiszereket (direkt és indirekt kontamináció), 20%-ában a közvetlen kontaktust, 10%-ában kiemelten a szennyezett kagylót, 6%-ában pedig a vizet találták a fertőzés forrásának a 27% ismeretlen eredet mellett (6). A környezet szerepét támasztja alá az átvitelükben egy 1996-ban lezajlott, nagy angliai szállodai járvány kivizsgálásának eredménye is, ahol molekuláris módszerekkel bizonyították e vírusok nagyfokú szóródását a hotel illemhelyén (72%), a szőnyegeken (70%), a padlózaton (41%), a csapokon (39%), a kapcsolókon (24%) és a bútorokon (20%) is (9). Az iro-

dalomban leírt kórházi HuCV-járványok közül külön kiemelendő, hogy egy része jól dokumentálhatóan nosocomialis eredetű volt, amikor a kórház személyzete (a beteg takarító, ápoló, orvos) volt a fertőzés forrása és/vagy terjesztője (3). Egy – egyébként jellemzően – több hétig elhúzódó kórházi járványban pedig egy forgalmas sürgősségi helység levegőjét tették felelőssé a megbetegedésekért (a vaporizált hányadék miatt) (22). Jelentős tényező a fertőzés terjedésében és a vírusok cirkulálásában az is, hogy a fertőzött személy a pre- és posztszimptómás időszakban (akár 2 hétig!) is lehet a fertőzés forrása (4). Továbbá, részben a rövid távú immunitás, részben a vírusok nagy genetikai és antigén-diverzitása miatt is, az élet során gyakori a tünetekkel is járó reinfekció (11). Ezekkel magyarázható, hogy noha gyermekkorban már Magyarországon is 80–90%-os az átvészeltség egyes calicivírus törzsekkel szemben (23), megbízható védettség mégsem alakul ki a felnőttkori megbetegedésekkel szemben (ellentétben a hasonló kórképeket okozó rota-, enteralis adeno- és astrovírusokkal). Így egy-egy zárt vagy félig zárt közösségbe sok fertőzésre fogékony személy kerülhet.

A pszichiátriai osztályon igazolt fertőzés forrása feltehetően a megye egy másik városából érkezett 71 éves nőbeteg lehetett, akinek felvétele másnapján kezdődött enyhe, de akkor még nem diagnosztizált hasmenése. Előtte sem az osztályon fekvő ápoltak között, sem az osztályos személyzet körében nem volt beteg, az inkubációs időt is figyelembe véve. A járvány így behurcolt fertőzésnek tekinthető. Az új beteg földszinti osztályra kerülése után a fertőzés kontakt úton terjedhetett tovább, a megbetegedési arányok alapján elsősorban az ápolt betegek és kevésbé az egészségügyi személyzet révén. Utóbbiak között csak a járvány második felében voltak megbetegedések, bár az emeleten az első beteg nővér volt. Ha az irodalmi adatokra támaszkodunk, a közvetlen kontaktus mellett nagy szerepe lehetett a fertőzés terjedésében a közvetett útnak, a környezetben lévő szennyezett tárgyak, eszközök felszíneiről. Gyanúsítható élelmiszert nem találtunk. A járvány lefolyása során a megbetegedések jól láthatóan a kórházi osztály két szintje között az inkubációs időnek megfelelő 2–3 nap eltéréssel jelentkeztek a földszinten bevezetett járványügyi szabályok ellenére.

A humán calicivírusok környezeti hatásokra relatíve rezisztensek (10 mg/l kloridkoncentrációjú ivóvízben akár 30 percig is fertőző képesek maradhatnak, savaknak jól ellenállnak, a hányadékból is kimutathatók), és már alacsony partikulaszámban (10–100) is megbetegedést tudnak okozni (8). A fertőzést és járványok kialakulását a vírus fekális-orális terjedése miatt a klasszikus népegészségügyi és higiénés rendszabályok betartásával, betartatásával és alkalmazásával lehet a leghatékonyabban megelőzni (21). Az észlelt kórházi járvány kialakulásában és fellángolásában, a kórokozó nyilvánvaló tulajdonságai mellett, számos szociális és emberi tényező is közrejátszhatott. Így az osztály zsúfoltsága, a kedvezőtlen higiénés és építési adottságok, ápoló- és takarítóhiány, az ápoltak alapbetegségükből adódó, nem megfelelő higiénés magatartása, melyek miatt az elrendelt járványügyi intézkedéseket sem lehetett maradéktalanul végrehajtani. A fertőzések gócpontjai a mellékhelyiségek lehettek, hisz a földszinti 48 ágyas részlegre és az emeleti 56 ágyra csak 2–2 WC-fülke állt rendelkezésre és hiányzott a megfelelő kézmosási lehetőség is.

A néhány nukleotidban különböző p290 és p290A primer használata során, ugyanolyan egyéb feltételek mellett jelentkezett eltérő erősségű termékek rávilágítanak az RNS-tartalmú calicivírusok nagyfokú genetikai sokszínűségére. Még konzervatív génrégióik is mutathatnak egymáshoz képest olyan fokú eltérést, ami a jelenleg alkalmazható oligonukleotid primerek használata mellett is a kimutatási nehézségüket okozhatja. Mintáink erősebb termékjelét adó p290 primert sok ismert HuCV szekvenciaadatai alapján tervezték, míg a p290A elsősorban észak-amerikai (= „A") típustörzsek azonosítására lett szintetizálva (nem publikált adat). Az észlelt kórházi járványt – az amplikon molekula mérete alapján – valószínűleg ugyanaz a Norwalk-szerű vírusok nemzetségébe tartozó ágens okozta, melynek pontos genocsoportba és klaszterbe sorolását a szekvenciaadatok fogják majd eldönteni.

Egészen biztos, hogy nem egyszeri és egyedi eseménynek tekinthető Magyarországon a HuCV-fertőzés kórházi osztályon és csak a célzott vizsgálatok eddigi hiánya miatt maradt „ismeretlen" kórokú jó néhány fertőzés és járvány az egészségügyi intézményekben is. Ezt támasztja alá, hogy május hónapban a vizsgált esettel közel egy időben, további két, az ország más régióiban lezajlott – jóval nagyobb számú megbetegedéssel járó –, nem bakteriális eredetű „enteritis infectiosa" megjelölésű kórházi járványból sikerült HuCV-t kimutatnunk kórokozóként (még nem publikált adatok).

A vírusok járványügyi diagnosztikai vizsgálata a laboratóriumi háttér megteremtésével hazánkban is elérhetővé vált, mely biztosíthatja – a járványügyi szakemberek összefogásával – e kórokozók előfordulásának és epidemiológiai szerepének teljesebb feltérképezését, köztük a kórházi járványokét is, a következő években.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki David O. Matsonnak, Xi Jiangnak, Farkas Tibornak és Berke Tamásnak (Center for Pediatric Research, Norfolk, Virginia, USA) a p289/p290 és p289/p290A primer-szekvenciák publikáció előtti használatáért. A virológiai vizsgálatok részben a 118/2000. sz. ETT pályázat anyagi támogatásával készültek.

IRODALOM: 1. *Ando, T., Jin, Q., Gentsch, J. R. és mtsai:* Epidemiologic applications of novel molecular methods to detect and differentiate small round structured viruses (Norwalk-like viruses). J. Med. Virol., 1995, *47,* 145–152. – 2. *Ando, T., Noel, J. S., Fankhauser, R. L.:* Genetic classification of „Norwalk-like viruses". J. Infect. Dis., 2000, *181,* S336–S348. – 3. *Cáceres, V. M., Kim, D. K., Bresee, J. S. és mtsai:* A viral gastroenteritis outbreak associated with person-to-person spread among hospital staff. Inf. Contr. Hosp. Epidemiol., 1998, *19,* 162–167. – 4. *Daniels, N. A., Bergmire-Sweat, D. A., Schwab, K. J. és mtsai:* A foodborne outbreak of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses: First molecular traceback to deli sandwiches contaminated during preparation. J. Infect. Dis., 2000, *181,* 1467–1470. – 5. *Farkas, T., Berke, T., Reuter, G. és mtsai:* Molecular detection and sequence analysis of four human calicivirus (HuCV) isolates from acute gastroenteritis (GE) in Hungary. ASV 19th, Fort Collins, Colorado, USA, 2000. július 8–12. – 6. *Fankhauser, R. L., Noel, J. S., Monroe, S. S. és mtsai:* Molecular epidemiology of „Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. J. Infect. Dis., 1998, *178,* 1571–1578. – 7. *Glass, R. I., Kilgore, P. E.:* Etiology of acut viral gastroenteritis. Diarrh. Dis., 1997, *38,* 39–54. – 8. *Glass, R. I., Noel, J., Ando, T. és mtsai:* The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: A reassessment using new diagnostics. 2000, *181,* S254–S261. – 9. *Green, J., Brown, D., Cheesbrough, J. és mtsai:* The detection of environmental small round structured virus by nested reverse transcriptase polymerase chain reaction. International Workshop on HuCVs. March. 1999, Atlanta, Georgia, USA – 10. *Green, K. Y., Ando, T., Balayan, M. S. és mtsai:* Taxonomy of the Calicivirus. J. Infect. Dis., 2000, *181,* S322–S330. – 11. *Greenberg, H. B., Skaar, M., Monroe, S. S.:* The 22 to 30 nm gastroenteritis agents of man. Vir. Diarr. Man.

Anim., 1990, *7*, 137–159. – 12. *Hedberg, C. W., Osterholm, M. T.:* Outbreaks of foodborne and waterborne viral gastroenteritis. Clin. Microbiol. Rev., 1993, *6*, 199–210. – 13. *Hedlund, K. O., Rubilar-Abreu, E., Svenson, L.:* Epidemiology of calicivirus infection in Sweden, 1994–1998. J. Infect. Dis., 2000, *181*, S275–S280. – 14. *Jiang, X., Huang, P. W., Zhong, W. M. és mtsai:* Design and evaluation of a primer pair that detects both Norwalk- and Sapporo-like caliciviruses by RT-PCR. J. Virol. Meth., 1999, *83*, 145–154. – 15. *Kohn, M. A., Farley, T. A., Ando, T. és mtsai:* An outbreak of Norwalk virus gastroenteritis associated with eating raw oysters. JAMA, 1995, *273*, 466–471. – 16. *Mead, P. S., Slutsker, L., Dietz, V.:* Food-related illness and death in the United States. Emerg. Inf. Dis., 1999, *5*, 607–625. – 17. *Mitchell, D. K., Pickering, L. K.:* Nosocomial gastrointestinal tract infections in pediatric patients. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Hosp. Epidemiol. Inf. Contr., 1999, *42*, 629–647. – 18. *Moe, C. L., Gentsch, J., Ando, T. és mtsai:* Application of PCR to detect Norwalk virus in fecal specimens from outbreak of gastroenteritis. J. Clin. Microbiol., 1994, *32*, 642–648. – 19. *Pelosi, E., Lambden, P. R., Caul, E. O. és mtsai:* The seroepidemiology of genogroup 1 and genogroup 2 Norwalk-like viruses in Italy. J. Med. Virol., 1999, *58*, 93–99. – 20. *Reuter G., Kátai A., Kálmán M. és mtsa:* Humán calicivírus-fertőzés első magyarországi igazolása. Orv. Hetil., 2000, *38*, 2071–2074. – 21. *Reuter G., Szűcs Gy.:* Humán calicivírusok – az acut virális gastroenteritis megbetegedések és járványok gyakori kórokozói. Inf. Klinik. Mikrobiol., 2000. *3–4*, 93–98. – 22. *Sawyer, L. A., Murphy, J. J., Kaplan, J. E. és mtsai:* 25- to 30- nm virus particle associated with a hospital outbreak of acut gastroenteritis with evidence for airborne transmission. Am. J. Epidemiol., 1988, *127*, 1261–1271. – 23. *Szűcs Gy., Új M.:* Calicivírusok bennünk és körülöttünk. Magyar Állatorvosok Lapja, 1998, *120*, 659–662.

(Reuter Gábor dr., *Pécs*, Szabadság út 7. 7623)

SPRINGER TUDOMÁNYOS KIADÓ KÖNYVAJÁNLATA

Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv I–II.

A német – természetgyógyászatban is jelesen működő – orvos szakemberek által írt „Természetgyógyászati kézikönyv" első magyar kiadását tartja a kezében a Tisztelt Olvasó. A természetgyógyászat és természetes gyógymódok alkalmazása újabb virágkorát éli Magyarországon. Sajnos, napjainkban vadhajtásai, „gyermekbetegségei" is érezhetően jelen vannak. 1997 tavaszán megszületett hazánkban a természetgyógyászattal kapcsolatos kormányrendelet, amely szabályozza, mi tartozik a természetgyógyászati tevékenységek körébe, kik és milyen végzettséggel (orvos, nem orvos stb.) művelhetik azokat. Ehhez a szabályozott tevékenységhez kívánunk jelen összefoglaló, vezérfonal jellegű könyvvel segítséget nyújtani. Célunk, hogy segítsük azon orvoskollégák tevékenységét, akik a „nyugati orvoslás" eszközei mellett természetes gyógymódokat is kívánnak megismerni, alkalmazni, és tájékoztassuk az érdeklődő laikus olvasókat is természetes eljárások, terápiás beavatkozások széles köréről.
Az első kötetben találja az olvasó az általánosabb fogalmak, terápiák leírását és a különböző diagnosztikai módszereket.
A második kötetben szerepel az adott természetgyógyászati ág gyakorlatának részletes leírása, sok hasznos tudnivaló a gyógynövényekről, a homeopátia nagy összefoglaló táblázata, valamint néhány speciális magyar vonatkozás.
Reméljük, hogy haszonnal forgatja majd mindkét kötetet:

- Az orvostanhallgató, aki szeretné megismerni a komplementer orvoslást;
- A gyakorló orvos, aki már ismeri és alkalmazza egy-egy ágát, de összefoglaló művet magyar nyelven még nem olvasott;
- Az orvos, aki szimpatizál a természetgyógyászattal, de még nem ismeri minden ágát, hogy kedvére választhasson belőle olyat, amit majd mélyebben elsajátíthat;
- A természetgyógyász, aki felkészüléséhez, vizsgájához használhatja;
- És végül, de nem utolsósorban a laikus olvasó, aki minden ágról részletes, betekintő ismeretet kap a kezéhez, ezzel is megkönnyítve választását, természetgyógyászhoz fordulását.

Terjedelem: I./336 oldal, II./705 oldal
Ár: I./ **1760.- Ft**, II./ **2000.- Ft**

Petri Gizella: Fitoterápia a 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.

Terjedelem: 306 oldal
Ár: **1980.- Ft**

Springer Tudományos Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: sprinkia@mail.matav.hu


Springer

EANS 2001 – Budapest, augusztus 24–25.

Tisztelettel várjuk az
European Academy of Nutritional Sciences (EANS) Tudományos Társaság soron következő **szimpóziumára,** melyet Budapesten rendezünk *2001. augusztus 24–25.* között, a Hotel Mercure Buda rendezvénytermeiben.

Az European Academy of Nutritional Sciences (EANS) több mint 30 éve működő tudományos társaság, amelynek Európa legkiemelkedőbb táplálkozás-tudósai a tagjai. A Társaság Európa különböző országaiban évente tartott szimpóziumai igen népszerűek mind a szakemberek, mind az élelmiszergyártók és -forgalmazók, közétkeztetők körében. A szimpóziumon módjában áll az élelmiszer-tudomány és az élelmezés gyakorlati szakembereivel is találkozni. A szimpóziumok nemcsak a szakmai tudományos eredmények kicserélésére, megvitatására adnak lehetőséget, hanem kitűnő alkalommal szolgálnak mind az élelmiszeripari, gyógyszeripari termékek, közétkeztetési eljárások, oktatási módszerek bemutatására is. A konferencia ideje alatt szponzorált (cég) szimpóziumok tartására is mód van. A szimpóziumokon való részvétel poszterbemutatására, illetve kiállítóként kiemelkedő lehetőséget kínál hazai és nemzetközi bemutatkozásra, illetve az ismeretség terjesztésére, erősítésére.

A szimpózium elnöke **J. J. R. Hermus** (Hollandia)

Helyi szervezők Szervezőbizottság
Barna Mária elnök
Rodler Imre (elnök)
Beke György
Czukor Bálint
Fehér János
Greiner Erika
Halmy László
Pintér Anikó
Zajkás Gábor

Tudományos szervezőbizottság
Bíró György (elnök)
Antal Magda
Biacs Péter
Fövényi József
Morava Endre
Szollár Lajos
Zajkás Gábor

Regisztráció: A regisztrációs és jelentkezési lap letölthető internetes honlapunkról: *www.diamond-congress.hu/eans*
A regisztráció határideje: ***2001. március 31.***
Regisztrációs díj: 13.000 Ft, amely magában foglalja a tudományos programokon való részvételt, a programfüzetet, az elhangzott előadások anyagát tartalmazó kiadványt és a kiállítás látogatását.

EANS 2001
Tervezett előadások

Main topic
Food-based preventive nutrition in Europe
Food-based preventive nutrition in Europe: What is it? Does it exist indeed?
Prof. J. Huttunen, Finland

1st sub-topic
The role of plant proteins in the prevention of non-communicable chronic diseases – theory and practice
Physiological implications of proteins in particular plant proteins and dietary practice – an overview.
Prof. H. F. Erbersdobler, Germany
Importance of plant proteins in the pediatric practice
Prof. M. Giovannini, Italy

2nd sub-topic
The role of fats in the prevention of non-communicable chronic diseases – theory and practice
Physiological implications of fats in general
Prof. W. B. Szostak, Poland
Interactions between fats and other nutrients
Prof. L. Szollár, Hungary
Fatty acid and cardiovascular disease
R. Poledne, Czech Republic
Dietary practice and lipid lowering drugs
Prof. I. Préda, Hungary

3rd sub-topic
The role of carbohydrates in the prevention of non-communicable diseases – theory and practice
Physiological role of carbohydrates in nutrition – an overview
G. Liverey, United Kingdom
Dietary practice in carbohydrate nutrition
J. Fövényi, Hungary

4th sub-topic
The role of micronutrients (vitamins, macro- and microelements) in the prevention of non-communicable diseases – theory and practice
Importance of macro- and microelements
Prof. J. Aggett, United Kingdom
The role of vitamins in the preventive nutrition
U. K. Moser, Switzerland
The role of phytochemicals in fruits and vegetables in disease prevention
R. McLauchlan, United Kingdom
Nutritional prevention of oxidative stress
Prof. J. Fehér, Hungary

5th sub-topic
The complexity of preventive nutrition (and general discussion)
The complexity of preventive nutrition: the heart of matter, the basis and essence of complexity
Prof. W. P. T. James, United Kingdom
The Mediterranean diet in the nutritional prevention
Prof. A. Trichopoulou, Greece
The enteral feeding as a tool of prevention
Prof. P. Fürst, Germany
Enteral feeding as a tool for rehabilitation
L. Harsányi, Hungary
The enforcement of consumers' protection in the preventive nutrition
Prof. A. Somogyi, European Commission, Brussels
The benefits of biotechnology and functional foods in the preventive nutrition
Prof. P. Biacs, Hungary

Tudományos levelezés Magyar Táplálkozástudományi Társaság 1085 Budapest Horánszky u. 24. Hungary
Tel.: +36 1 338-2855 Fax: +36 1 338-2043

Szimpózium titkárság Diamond Congress Kft., 1027 Budapest, Fő u. 68. Tel.: 1 214-7701 Fax: 1 201-2680
E-mail: *diamond@diamond-congress.hu www.diamond-congress.hu*

A balzsamokkal és az illatanyagokkal szembeni érzékenység növekedése betegeink között

Katona Márton dr. és Együd Katalin dr.

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei „Josa András" Kórház-Rendelőintézet, Nyíregyháza, Bőrgyógyászati szakrendelés (igazgató főorvos: Séra Gyula dr.)

Az illatanyagok és a balzsamok okozta allergiás contact dermatitisek a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban egyre inkább szaporodnak. A megyei vizsgálatok alapján a szerzők az 1999-es év adataiban lényeges emelkedést találtak, ami megegyezik a külföldi megfigyelésekkel, valamint a korábbi felmérések előrejelzéseivel. A perubalzsam és a fragrance mix a vezető allergének közé került, amit figyelembe kell venni a kezelés során. Bármely életkorban az illatmentes, hypoallergen kozmetikumok használatát kell előtérbe helyezni.

Kulcsszavak: illatanyagok, perubalzsam, allergiás contact dermatitis, patch-teszt

Increased sensitivity to balsams and fragrances among our patients. Allergic contact dermatitis caused by fragrances and balsams play an increasingly important role in the daily practice of dermatology. Based on county tests, the authors have found high increase in 1999, which is in accordance with observations made abroad and the prognosis of earlier tests. The balsam of Peru and the fragrance mix are among the leader allergens, and this should be considered during treatment. Irrespective of age, scentless and hypoallergen cosmetics are to be used.

Key words: fragrances, balsam of Peru, allergic contact dermatitis, patch test

Az allergiás contact dermatitis a kezelőorvosok számára egyre növekvő problémát jelent. A leírások szerint a bőrbetegek 10%-a dermatitis contacta és 30–40%-a allergiás eredetű. Lényeges ezek vizsgálata, valamint kezelése a betegek életminősége szempontjából is. Több összehasonlító tanulmány jelent meg a múltban arról, hogy a kiváltó okok hogyan változnak (3, 5, 7, 8).

Ezért az 1999-es évi adatainkat hasonlítottuk össze a korábbi (1982–1987 és 1990–1994) évek felméréseivel, hogy az allergizáló anyagok fontossági sorrendjét megállapíthassuk.

Vizsgálati anyag és módszer

A Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórház-Rendelőintézet allergiás ambulancia és szakrendelés 1999-es epikután teszt eredményeit (n = 243) hasonlítottuk össze az 1982–1987 (n = 724) és az 1990–1994 (n = 791) évekről megjelent adatokkal. A rátevéses vizsgálati módszert *Jadassohn* vezette be, már 1895-ben. Az alapelv most is ugyanaz, csak azóta a sorozat kisebb változáson ment keresztül, alkalmazva a megváltozott élet- és munkafeltételek következtében újabban jelentkező allergéneket (4). Mi, az Epimed (Epipharm) cég által forgalmazott standard európai és magyar sorozatot alkalmaztuk. Ez az utóbbi a hazai felmérésekkel pontos összehasonlítást tesz lehetővé.

Vizsgálataink során az irritációt igyekeztünk kiszűrni, valamint a bőr nyugalmi állapotában alkalmaztuk a sorozatot. A leolvasás 24^h, 48^h, 72^h eltelte után történt. Az eredményeket pedig az ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) ajánlása alapján értékeltük (-, ?, +, ++, +++).

Vizsgálati eredmények

1999-ben 558 betegen végeztünk patch-tesztet a felsorolt vizsgálati módszer szerint. A nemek szerinti megoszlás alapján 77% volt nő és 23% volt férfi.

Betegség szerinti megoszlás alapján 32 fő dermatitis allergica, 162 fő dermatitis contacta, míg 364 fő az urticaria különböző formáiban szenvedett.

A vizsgáltak közül 243 esetben volt pozitív az eredmény, ez 43,5%.

Az allergének megoszlását az *1. táblázat* mutatja.

A megoszlást a pozitív betegek arányában számoltuk ki, mert így az összehasonlítás pontosabb a korábbiakkal (3) *(1. ábra)*.

Megfigyelhető volt több anyaggal szembeni érzékenység, így 28 fő a perubalzsam és illatanyagok mellett még fémekkel szemben is érzékenységet mutatott.

Életkor szempontjából a 21–30 év közöttiek voltak többségben *(2. ábra)*.

Megbeszélés

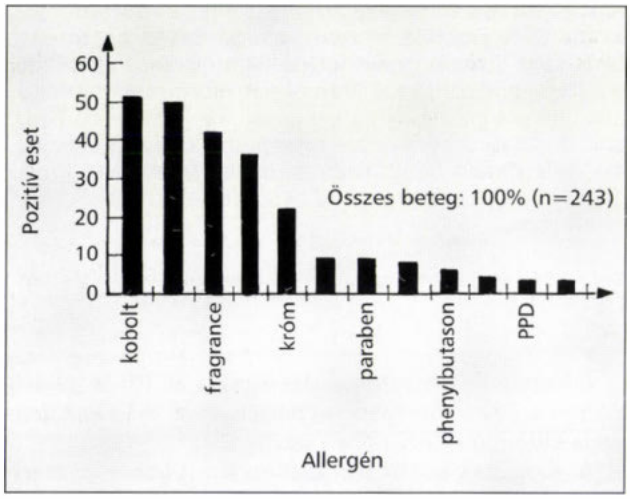
1968–1970 között Szeged vonzáskörzetébe tartozó betegek epikután érzékenységéről készített felmérés szerint az első három legfontosabb allergén a higany, a króm és a formaldehid volt, majd 1973-tól 10 éves időszakot vizsgálva a leggyakoribb a króm volt, fokozatosan növekedve a vizsgált időszakban, a kobaltallergia is növekedett, míg a nikkel-érzékenység megfelelt a nyugat-európai adatoknak (3).

1979–1982 között a Fővárosi István Kórházban végzett vizsgálatok szerint a különböző higanyvegyületekkel szemben a vizsgált betegek 9,6%-a volt pozitív.

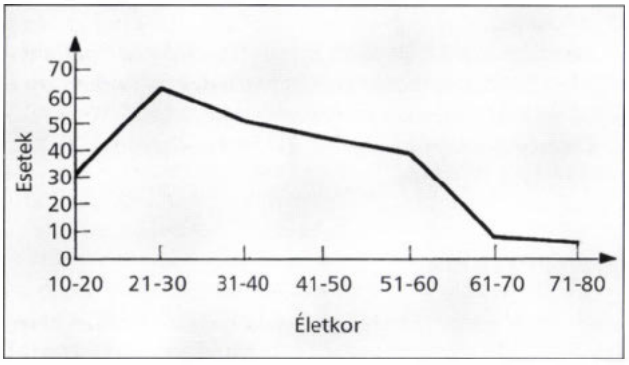
A mi esetünkben ez a szám csökkenést mutat. Ez azzal magyarázható, hogy a higanyvegyületek alkalmazása az utóbbi időben háttérbe szorult. Egyedül a merbromin az, ami gyakoribbá, majdnem minden nap alkalmazottá vált. Megfigyelésünk szerint az alkalmazása során kevés volt a

1. táblázat: Pozitív esetek %-os megoszlása

Allergén	Pozitív eset	%
Kobalt	51	23,5
Perubalzsam	50	20,5
Fragrance	42	17,3
Nikkel	36	16,5
Króm	22	10,1
Kátrány	9	4,1
Paraben	9	4,1
Higany	8	3,6
Phenylbutason	6	2,7
Colophonium	4	1,8
PPD (paraphenulediamin)	3	1,3
Quaternium	3	1,3



1. ábra: Az allergének megoszlása a pozitív betegek arányában



2. ábra: Allergiás betegeink (n=243) életkor szerinti megoszlásban

valóban releváns kontakt érzékenység, de erre nem az epikután vizsgálat, hanem a használatát követő irritáció hívta fel a figyelmet.

1990–1994 között a Pécsi Orvostudományi Egyetem Bőrklinikája felmérése szerint már megváltoztak az arányok: nikkel az első, majd a kobalt a második és a fragrance mix már harmadik a sorban (9). Vizsgálataik szerint a kobalt társult allergénként szerepel. A fragrance mix vizsgálatának akkori bevezetése egyből figyelmet érdemelt harmadik helyével.

A mi területünkön a kobaltallergia vezet. Ez társult allergénként is felfogható, a többi fémekhez társulva.

Amit a korábbi felmérések iránya jelzett, nálunk a perubalzsam és a fragrance mix már a második–harmadik helyet foglalja el (9). Ez az egyre szaporodó kozmetikai és illatszerek megjelenésével magyarázható.

Nagyon sok új vegyület jelent meg íz- és színjavításra az élelmiszeriparban is.

Csökkenést mutatott nálunk a higanyallergia, amely területünkön a csökkenő foglalkoztatással is kapcsolatba hozható.

A gyermekek számára gyártott kozmetikai készítmények fragrance-tartalma miatt, már korai gyermekkorban kialakul a szenzibilizáció.

Portugál és dán felmérések szerint az általános populációban vizsgálva a gyermekek 1,8%-ában (n = 562) már fragrance mix-érzékenységet találtak (1).

A pozitív reakciók az eddigi egyéb felmérések szerint 0,5–7,3% között mozognak, a válogatástól, a megfigyelési időszaktól, valamint a földrajzi elhelyezkedéstől függően. Azt tapasztalták még, hogy az arány az életkorral növekszik (6).

Gupta az idős korosztályt vizsgálva (n = 1660) Glasgowban, 15 év alatt (1982 és 1997) a balzsamokkal és illatanyagokkal szembeni érzékenységben igen nagyfokú emelkedést (13%-ról 31%-ra) talált (2).

Mindezeket figyelembevéve, a napi munkánk során bármelyik életkorban az illatmentes, hypoallergen készítmények használatát kell előtérbe helyezni, hangsúlyozva a megelőzés fontosságát.

IRODALOM: 1. *Barros, M. A., Baptista, A., Correia, T. M. és mtsa:* Patch testing in children: a study of 562 school children. Cont. Dermat., 1991, *25,* 156–159. – 2. *Gupta, G., Dawn, G., Forsyth, A.:* The trend of allergic contact dermatitis in the elderly population over a 15-year period. Cont. Dermat., 1999, *41,* 48–49. – 3. *Mécs Zs., Husz S.:* Allergiás kontakt érzékenység a SZOTE Bőrklinika 10 éves anyagában. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 1985, *61,* 99–163. – 4. *Memon, A. A., Friedmann, P. S.:* Studies on the reproducibility of allergic contact dermatitis. Br. J. Dermatol., 1996, *134,* 208–214. – 5. *Nebenführer L.:* Vegyi allergének reprezentatív felmérése Magyarországon (1991–1992). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 1994, *70,* 205–217. – 6. *Rastogi, S. C., Johansen, J. D., Menné, T. és mtsai:* Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys. Cont. Dermat., 1999, *41,* 84–88. – 7. *Robert, P. V., Ruth, J. S.:* Chronic urticaria investigation with patch and challenge tests. Cont. Dermat., 1982, *8,* 117–121. – 8. *Várszegi D., Schmelás A., Varga É.:* Epicutan teszteléssel nyert tapasztalataink Baranya megyében. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 1988, *64,* 241–246. – 9. *Várszegi D., Mojzes J.:* A kontakt szenzibilizáció gyakorisága Baranya megyében. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 1995, *72,* 9–13.

(Katona Márton dr., *Nyíregyháza,* Víz u. 44. 4400)

„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

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Andrológia

A hererák rizikója rendellenes összetételű sperma esetén. Jacobsen, R. és mtsai: (Dept. of Epidemiology, Institute of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Panum Institute, DK-2200, Koppenhága, Dánia): BMJ, 2000, *321*, 789–792.

Hererák esetén gyakran rendellenes a sperma összetétele, de a rendellenes paraméterek és a hererák közötti összefüggéseket még nem vizsgálták behatóan. A szerzők ezért a hererák incidenciáját és a sperma paramétereinek kapcsolatát vizsgálták, 32 442 férfiban, akiknél spermaanalízist végeztek a koppenhágai spermaanalízis laboratóriumban 1963–1995 között.

Azokban a férfiakban, akiknek fertilitási problémái voltak, gyakrabban fejlődött ki hererák, mint a többi férfiban (89 eset, standard incidencia 1,6). A spermaparaméterek analízisét tekintve úgy tűnik, hogy az alacsony spermakoncentráció (standardizált incidencia: 2,3), a gyenge motilitás (2,5) és a morfológiailag abnormális spermatozoák (3,0), mind a hererák megnövekedett rizikójával jártak együtt.

Egyetlen más rákfajtánál figyeltek meg nagyobb incidenciát, mégpedig „a peritoneum és más emésztőszervek" viszonylatában (6 eset, 3,7, 1,3–8,0). Két eset ezek közül valószínűleg extragonadális csírasejttumor volt. Érdekes módon az alacsony koncentráció hatása a hererák gyakoriságára kifejezettebb volt és főleg azokban az esetekben mutatkozott, amikor ez volt az egyetlen rendellenes jellemzője a spermaelváltozásoknak. Aránylag kevés volt az olyanoknak a száma, akiknél csak a motilitásuk volt gyenge, vagy csak az abnormis spermatozoák aránya volt kifejezettebb, sőt ebben az utóbbi csoportban egyáltalán nem fordult elő hererák. Vizsgálataik alapján a gyönge motilitás és az abnormis spermatozoák szerepe nem bizonyított. Biztosnak tűnik azonban, hogy a hererák rizikója növekszik, a szubfertilitásra jellemző paraméterek társulása és szaporodása esetén. A fertilitási problémákkal küszködő férfiak 1,6× gyakrabban betegedtek meg hererákban, mint ez a dán férfi populációra jellemző. Vizsgálataik eredményei megegyeznek az egyoldali hererák esetén végzett spermatológiai vizsgálatokkal, és rámutattak arra, hogy a gyakoriság növekszik azoknál, ahol a gyermekek száma a korhoz képest alacsony volt.

A hererák gyakorisága növekedett az utóbbi 50 évben és bizonyos jelek arra utalnak, hogy a sperma kvalitása csökkent ugyanebben a periódusban. Új megállapítása a tanulmánynak, hogy a hererák incidenciája növekedett azokban a férfiakban, ahol kevés gyermek fordult elő a családban. A hererák és az abnormis sperma paraméterek közötti összefüggés erőteljes és a közös etiológia lehetőségét veti fel. Másfelől viszont az abnormis paraméterek extragonodalis csírasejt tumorokhoz is társulhatnak.

Közegészségügyi szempontból megjegyzendő, hogy a sperma kóros összetétele esetén a megnövekedett relatív hererákrizikó az egyén számára abszolút értelemben igen csekély jelentőségű (32 442 férfiben 36 a bizonyított esetek száma a követés ideje alatt, évente feldolgozott 217 750 adat alapján).

Scultéty Sándor dr.

Belgyógyászat

Mycophenolat mofetil hatékonysága diffúz proliferatív típusú lupus nephritisben. Tak Mao Chan és mtsai (Nephrology Division, Dept. of Medicine, University of Hong Kong, China): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1156–1162.

A súlyos proliferatív típusú lupus nephritisek kezelésében a cyclophosphamid-glükokortikoid hatékony kombináció. A cyclophosphamid azonban jelentős, részben kumulatív jellegű toxicitással bír (csontvelő-szupresszió, gonadalis toxicitás, valamint haemorrhagiás cystitis és a tumorkialakulás fokozott veszélye.

A szerzők vizsgálatukban arra keresték a választ, hogy a mycophenolat mofetil helyettesítheti-e kombinációban a cyclophosphamidot? A mycophenolat mofetil aktív metabolitja a purinnukletoid-szintézis gátlásával szelektíven szupprimálja a T- és B-lymphocyták proliferációját, az antitestképződést, valamint az adhéziós molekulák glikolizációját. Mellékhatásprofilt tekintve kevesebb, elsősorban gastrointestinalis jellegű mellékhatása van, mint a cyclophosphamidnak és emellett nem mutagén.

A kísérleti modellben 42 diffúz proliferatív típusú (WHO IV.) lupus nephritises beteget vizsgáltak. A vesebiopszia eredményét követően a betegeket két csoportba osztották. Az első csoport per os mycophenolat mofetilt kapott kétszer 1 g-os dózissal indítva, ebben a dózisban legalább fél éven át részesült a beteg (amennyiben a gyógyszer mellékhatást okozott, a dózist természetesen megváltoztatták), majd ezután felezték a dózist. Az egy év elteltével 1 mg/kg dózisú per os azathioprinre tértek át.

A második csoport cyclophosphamidot kapott 2,5 mg/kg/nap dózisban per os. Fél év után ennél a csoportnál átváltottak 1,5 mg/kg/nap dózisú azathioprinre, melyet egy év leteltével 1 mg/kg/napra csökkentettek.

Mindkét csoportban a fenti gyógyszerek mellé 0,8 mg/kg/nap induló dózisú prednizolont kapott. Ezt kb. fél év alatt fokozatosa napi 10 mg-ra csökkentették. A leuko-, thrombopenia, anaemia kialakulása, a szérumkreatinin koncentrációjának emelkedése, a betegség aktivitására utaló immunológiai vizsgálatok rosszabbodása kizárási kritériumok voltak.

A társuló magas vérnyomást kalcium-csatorna-blokkolókkal, esetleg ezekkel kombinált béta-receptor-blokkolókkal kezelték. Pozitív anamnézis esetén izonicid-profilaxist alkalmaztak. A terápiás választ meghatározott kritériumok alapján (proteinuria foka, szérumalbumin-koncentráció, kreatininszint, illetve clearance alakulása) komplett remisszió, parciális remisszió, illetve a terápiás válasz elmaradása szerint minősítették.

A vizsgálat végpontjai: elsődleges: a komplett remisszió elérése, másodlagos: parciális remisszió, adverz reakciók, a szérumkreatinin alakulása, a lupus relapsusa és az esetleges halálesetek száma.

Az eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpontot, a komplett remissziót tekintve a mycophenolat mofetillel kezelt csoportban magasabb volt (81%) a remisszió aránya. A parciális remisszió számában, a szérumkreatinin alakulásában és a relapsusok számában lényeges különbség nem volt a két csoport között. A mellékhatások tekintetében a mycophenolat mofetillel kezelt csoportban kevesebb mel-

lékhatás jelentkezett, a betegek jobban tolerálták a kezelést, haláleset nem fordult elő.

Összefoglalva, a szerzők úgy ítélték meg, hogy a fenti kombináció hatásos kezelésmódja a diffúz proliferatív lupus nephritisnek.

Móczár Csaba dr.

Szisztémás lupus erythematosus súlyos eseteinek kezelése nagydózisú kemoterápiával és hemopoetikus őssejttranszplantációval: Fázis I vizsgálat. Traynor, A. E., Schroeder, J., Rosa, R. M. és mtsai (Bone Marrow Transplantation, Northwestern Memorial Hospital, 250 East Superior, Wesley Pavilion Room 168, Chicago, IL 60611, USA): Lancet, 2000, *356*, 701–707.

Az intravénás cyclophosphamid-kezelés bevezetése óta a lupusos betegek mortalitása jelentősen csökkent, de még ennek ellenére is 1% körüli. A kemoterápia dózisának csontvelő-szuppresszióhoz vezető emelése egy memória T-sejtektől mentes időszakot eredményezhet, mely során az újra kiérő lymphocyták mentessé válhatnak az autoreaktivitástól. Az autológ őssejt-transzplantáció segítheti a kemoterápia dózisának jelentősebb szövődmények nélküli emelését. Elképzelhető azonban az is, hogy alapvetően megváltoztatja az immunrendszer működését.

A szerzők 1996 óta 9 olyan SLE-s beteget kezeltek intenzifikált kemoterápiával és őssejt-transzplantációval (Tx), akik 6 ciklus hagyományos dózisú cyclophoshamid-infúzióra nem javultak. Az indikációk között WHO III–IV. stádiumú glomerulonephritis, lupus cerebritis, myelitis transversa, a szívet vagy a tüdőt érintő vasculitis, súlyos, életveszélyes hematológiai szövődmények és antifoszfolipid katasztrófa-szindróma szerepeltek. A közleményben részletesen ismertetik a betegcsoport jellemzőit (életkor, betegségtartam, előző kezelések, jelen kezelés indikációja). Két beteg a csontvelőgyűjtést követően CMV-fertőzést kapott, emiatt a további kezelésből kizárták őket. Hét beteg kezelésére került sor.

Az autológ őssejt-mobilizációt 2,0 g/m^2 cyclophosphamiddal (CY) és 10 μg/kg ganulocytakolóniastimuláló faktorral (G-CSF) végezték. Átlagosan 5 leukoferézis volt szükséges a kellő mennyiségű sejt kinyeréséhez, ezek közül szelektálták a CD 34+ sejteket. Ezt követően kapták a betegek az immunszuppressziót, mely 200 mg/kg iv. CY-ből és 90 mg/kg antithymocyta-globulinból (ATG) állt, a Tx előtti -6–3. valamint -5–3 napokon egyenlő arányban elosztva. Az ATG előtt mindhárom alkalommal 1-1 g methylprednisolont (MP) kaptak infúzióban. A Tx, melynek során átlagosan $2{,}4\times10^6$ CD34+ sejtet adtak kg-onként, onkológiai osztályon, csíraszegény környezetben történt, szigorúan meghatározott antimikrobás kezelés mellett (fluconasole, valacyclovir, ciprofloxacin, szükség esetén. piperacillin és tazobactam, valamint amphotericin B az akut szakban, fél évig pedig fluconasol és havonta pentemidin). G-CSF-et 1×10^9/l neutrophil sejtszám eléréséig adtak. Ennek ellenére minden betegnek volt eltérő súlyosságú infektív szövődménye, melyeket részletesen elemeznek. A megtapadást jelző kritikus fehérvérsejtszámot 9, a thrombocytaszámot 11 nap alatt érték el.

A betegeket átlagosan 25 hónapja követik. Minden beteg remisszióba került, s azóta egyikőjük sem aktiválódott. A SLE-DAI 17–37 közötti tartományból 0–5 közé szorult vissza. A korábbi gyulladás okozta krónikus tünetek természetesen perzisztáltak. Az anti-dsDNS, C3 és C4 értékek normalizálódtak csakúgy, mint a szervi tüneteket jelző diagnosztikai paraméterek. Egyik beteg sem szorult citosztatikumra és a szteroid mennyisége is csökkenthető volt. A Tx előtt észlelt magas aktivált (CD69+) T-sejt-arány, magas Th2 (IL-4+)-sejtarány és alacsony szérum-IFNγ-koncentráció egyaránt normalizálódott a Tx-et követően. A T-sejt-receptor repertoárja a kezelés után normalizálódott, megszűnt a korábban észlelt oligoklonalitás.

A szerzők diszkutálják eredményeiket. Megállapítják, hogy betegeikben minden esetben effektív volt a kezelés. Az elért eredményt a betegek tartósan jó klinikai állapota, az immunszerológiai markerek stabil normalizálódása jelezték. Az, hogy mindez tartós volt, arra utal, hogy az őssejt-transzplantáció nemcsak annak révén hat, hogy az immunoablatív kemoterápia által okozott neutropenia időszakát és az infekciók rizikóját minimálisra csökkenti, hanem feltehetőleg alapvetően megváltoztatja az immunrendszer működését is. A szerzők ezt a hipotézist az aktivációs sejtfelszíni markerek citofluorimetriás vizsgálata, a Th1 és Th2 típusú citokinek változása és a TCR variabilitás kimutatása révén erősítették meg. Eredményeik alapján az ismertetett kezelési módot hatékonynak tarthatják és jól kiválasztott betegekben, szigorú kautélák betartásával alkalmazását javasolják.

Kiss Emese dr.

Tisztázatlan eredetű laktátacidózis egy szívelégtelenségben szenvedő, hosszú ideje diuretikus kezelés alatt álló betegnél. Duell, Th. és mtsai (Medizinische Klinik III. Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximillians-Universität München, Marcioninstr. 15, 81377 München): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1232–1234.

A dolgozat kazuisztikával kezdődik. A 84 éves, ismert ischemiás szívbeteget 4 hete fennálló, egyre fokozódó és súlyosbodó légszomjjal szállították a klinikára. A vérgáz-analitikai és a laboratóriumi vizsgálatok laktátacidózist (a szérumlaktát értéke 11,4 mmol/l volt) mutattak ki.

A leletek alapján a kórképet cardiovaszcularis beriberi-szindrómának tartották. Ezt igazolta a B_1-vitamin (iv.) adására bekövetkezett drámai javulás.

Az eset kapcsán elemzik a tiaminhiány jelentőségét és gyakoriságát, amely napjainkban nagyobb, mint gondolnánk. (Németországban 30%-ra becsülik.) Az okok között első helyen a krónikus alkoholizmus szerepel, melyet a kifejezett magnéziumhiány, az életkor, a dializálás, a tartós diuretikus kezelés és az energiabevitel nem megfelelő összetétele követ. Akut tiaminhiány alakulhat ki hirtelen alkoholelvonáskor is, de tiaminhiány jelentkezhet teljes parenterális tápláláskor is.

Tiaminhiányra nemcsak cardiovascularis beriberi-szimdrómánál kell gondolni, hanem bizonyos neurológiai elváltozások (perifériás neuropathia, Wernicke-encephalophathia, Korsakoff-szindróma) észlelésekor is.

Nagy Gábor dr.

Családorvostan

Colorectalis rák ABC: Az elsődleges ellátás szerepe. Hobbs, R. F. D. (Dept. of Primary Care and General Practice, University of Birmingham, Anglia): BMJ, 2000, *321*, 1068–1070.

A colorectalis rák a hatodik leggyakoribb halálok az Egyesült Királyságban. Ez is aláhúzza a korai diagnózis jelen-

tőségét, hiszen a prognózis jórészt ennek függvénye. A kórismézés késésének fő okai: a beteg nemtörődömsége; a szakorvoshoz irányítás késése; a gyógyintézet késik a diagnosztizálással vagy beavatkozással. Ráadásul a tünetek gyakran nem jellegzetesek és későn jelentkeznek.

A colorectalis rákok 99%-a a 40 évnél idősebbeken fordul elő, ill. 85%-a 60 fölöttiekben. De ha a 45. életév előtt alakulnak ki tünetek és a betegség a családi kórelőzményben is előfordult, szintén sürgős (legfeljebb 2 héten belüli) intézeti kivizsgálás szükséges. Utóbbi indokai egyébként a következőkben foglalhatók össze: bármely életkorban a tapintható (jobb oldali) hasi képlet és/vagy rectalis tumor; rectalis vérzés és a székelési habitus egyidejű, 6 hétnél tovább tartó megváltozása; vashiányos anaemia egyéb kimutatható ok nélkül. Hatvan év felett a rectalis vérzés analis tünetek nélkül; a székelési habitus 6 hétnél tartósabb megváltozása vérzés nélkül képezte a kivizsgálás indikációit.

A malignitás kevésbé valószínű, ha a rectalis vérzés analis tünetekkel társul (fájdalom, viszketés, prolapsus stb.), ha a székürítés ritkább és a széklet kemény, ha hasi fájdalom jelentkezik bélelzáródás jelei nélkül.

A betegek nem csekély hányada genetikailag diszponáltnak tekinthető. Ha a családban familiaris adenomatosus polyposis előfordult, 15 év felett DNS-analízis indokolt. Az ötös kromoszómán identifikálható defekt gén a colorectalis rákok 1%-áért felelős. Kimutatása esetén rendszeres rectosigmoideoscopiás ellenőrzés szükséges. A familiaris kórelőzményben szereplő örökletes, nem polyposus vastagbélrák szintén genetikai hajlamot képvisel. Ez akkor gyanítható, ha a családon belül három vagy több colorectalis rák (vagy uteruscarcinoma!) fordult elő. Ilyen körülmények között már 25 éves kortól indokolt az endoszkópos „szűrés", annál is inkább, mert jelenleg itt genetikai „szűrés" nem lehetséges.

A colorectalis rák kialakulásának kockázata 1:10-re emelkedik, ha az érintett bármely 45 év alatti, közvetlen rokona szenvedett ilyen rákbetegségben. Az endoszkópiás szűrés ebben az esetben már akkor javasolt, ha az érintett 10 évvel fiatalabb, mint ahány éves a legfiatalabb rokon volt betegségének kialakulása idején.

A lakossági szűrés kétségkívül legolcsóbb és legegyszerűbb módja az occult vérzés kimutatása, ám egyetlen ilyen teszttel a rákok 40%-a nem gyanítható vagyis sorozatszűrés lenne szükséges. Emellett pedig a vérzés a betegség viszonylag későbbi szakában jelentkezik, ezért az American Cancer Society azt ajánlja, hogy 40 év felett rectalis digitalis vizsgálat, 50 felett occult vérzés tesztelése és 3–5 évente rectosigmoideoscopia révén történjék a szűrés.

A gyakorló, ill. háziorvos feladata, hogy a betegség gyanúját vagy diagnózisát követően a beteget mielőbb szakintézetbe utalja, majd az intézeti ellátást követően gondoskodjon az otthoni gondozásról, megfigyelésről (például recidíva vonatkozásában), adott esetben a palliatív kezelésről. Stomás betegek megfelelő ellátása a specializált stoma-gondozó ápolónők révén a legcélszerűbb. A palliatív ellátás főként a fájdalom, ascites, sárgaság, ill. a constipatio és hányinger befolyásolását jelenti. (Utóbbi kettő legalább annyi súlyos panasz forrása, mint a fájdalom.) Ma az Egyesült Királyságban csupán a betegek csekély hányada hal meg kórházban, ezért az otthoni ellátáshoz a speciális eszközökkel (például antidecubitus ágybetét, automatizált analgetikumadagoló fecskendő stb.) felszerelt szakképzett team az ideális.

Kelemen Endre dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Prader-Willi-szindróma. Couper, R. T. L., Couper, J. J. (Dept. of Paediatrics, University of Adelaide, South Australia, Australia): Lancet, 2000, *356*, 673–675.

A cikk egy jelenleg 22 éves leány esetét mutatja be, aki a Prader-Willi-szindróma típusos jegyeit hordozza. Idős szülők gyermekeként, időre 2520 g súllyal született. Ekkor hypotoniás izomzata volt, nehezen, csak mesterségesen tudták táplálni. Motoros fejlődése elmaradt az életkori normáltól, szomatikusan magassága átlagos (10–25 pc) – bár az édesapa 193 cm magas – súlya azonban 4 éves korától rohamosan emelkedett, mindent megevett, amit csak talált. Mentálisan retardált (IQ 50–70), a pubertásban Tanner 4-es stádiumig jutott, de menstruáció soha nem jelentkezett nála. Ugyancsak a hypothalamicus érintettség miatt rossz a hőszabályozása, általában hypothermiás, valamint csökkent a csontok denzitása. Arcvonásaiban a Prader-Williszindróma típusos jegyeit hordozza, bőrét csípkedi, a rectalis vérzés az önmaga által okozott nyálkahártya-sérülésből ered. Az alvási apnoék éjszakára kifejezett hipoxiát jelentenek, bizonytalan időközökben petit mal és myoclonusos rosszullétei jelentkeznek.

A diagnózist már 6 éves korában felállították a külső jegyek alapján (arc, relatív alacsony növés, hiperfágia, obesitas, mentális retardáció), de a genetikai megerősítésre csak 14 éves korában volt lehetőség: az egyik apai kromoszóma kritikus régiójának (15q11–13) abnormalitását metilációs technikával tudták kimutatni.

A Prader-Willi-szindróma gyakorisága 1:15 000 élveszülésre, közülük 60%-ban apai, 30%-ban anyai kóros kromoszóma öröklődik és a fennmaradó 10%-ban mikrodeléció vagy pontmutáció hozza létre az elváltozást.

Terápiájában a rekombináns humán növekedés hormonnak van szerepe, mely a megnövekedett zsírtömeget csökkenti, javítja az izomerőt és fokozza a növekedést. Fiúk esetében androgén-terápia is szóba jöhet, de ez rontja a magatartási problémákat. A hiperfágia ellen kipróbált szerek nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, a szelektív szerotonin-reuptake-inhibitor fluxetin néhány esetben azonban használhatónak bizonyult. A gyomrot megkisebbítő műtét nem csökkenti az ételek felvételét és az elhízást. A pszichológus és a gyermekpszichiáter szerepe jelentős, de a legnagyobb teher a családra hárul. A Prader-Williszindrómások nemzetközi szervezetének a honlapját a *www.ipwso.org.* internetcímen lehet megtalálni.

Hídvégi Edit dr.

Dermatológia – venerológia

A peristomalis pyoderma gangraenosum klinikai képe és terápiája. Hughes, A. P. és mtsai (Division of Dermatology Department of Medicine, University of Louisville School of Medicine, 310 E Broadway, Louisville, KY 40202, USA): JAMA, 2000, *284*, 1546–1548.

A pyoderma gangraenosum a bőr idiopatiás, gyulladásos, ulceratív reakciója, amit *Brunsting és mtsai* írtak le elő-

ször. A jól körülhatárolt, alávájt szélű fekély jellegzetes tünet, a korai tünetek azonban pustulák, vagy fistulák formájában is jelentkezhetnek. Gyakran társul gyulladásos bélbetegségekhez, rheumatoid arthritishez és hematológiai betegségekhez. Pyoderma gangraenosumot colon-, hólyag-, emlő-, prostata-, bronchus-, ovarium- és mellékvesetumor mellett is észleltek. A bőrtünetek gyakran fájdalmasak és heggel gyógyulnak. A diagnózist más folyamatok, elsősorban gyulladások és neoplasiák kizárása útján lehet felállítani. A mikrobiológiai vizsgálatok kórokozót rendszerint nem tudnak igazolni, a szöveti képre a neutrophilok okozta nem specifikus gyulladásos reakció a jellemző.

A peristomalis pyoderma gangraenosum (PPG) ritka s gyakoriak a diagnosztikai tévedések: tályognak, kontakt dermatitisnek, széklet vagy vizelet okozta iritációnak vagy az alapbetegség (M. Crohn) kiterjedésének, sebfertőzésnek tartják. A PPG képe a stoma képzésétől függően igen változatos. A betegségnek nincs egyedüli hatásos terápiája.

Szerzők 7 betegük retrospektív analízisét közlik, akiket 1988 és 1999 decembere között észleltek. A vizsgálatokból kizárták azon betegeket, akiknek egyéb eredetű hámhiányuk, fistulájuk volt. A bakteriális infekciót mikrobiológiai vizsgálattal, a neoplasiát, a gyulladásos bélbetegség extenzióját, a vasculitist szövettani vizsgálattal zárták ki.

Eredményeik: Két betegüknek colitis ulcerosája, kettőnek Crohn-betegsége, háromnak hasi malignomája volt. Két szolid tumoros betegüknek hólyagcarcinoma miatt végeztek cystectomia utáni enteralis urostomája, egynek pedig rectalis adenocarcinoma miatt elvégzett rectosigmodectomia után kialakított colostomája volt. A négy gyulladásos bélbetegségben szenvedő közül háromnak multiplex ulcerációi voltak. Microbiológiai és hisztológiai vizsgálatot mindegyik betegüknél végeztek.

A PPG a sebészi beavatkozást követően 2 hónap és 25 év között alakult ki. Azon betegeknél, akiknél az eredeti stomát valamilyen oknál fogva át kellett helyezni, a beavatkozást követően rövid időn belül újabb ulcerációk alakultak ki az új stoma mentén. Egyik betegüknek, akik chr. polyarthritisben is szenvedett, a PPG kialakulása előtt 10 évvel lábszárán volt típusos pyoderma gangraenosumja. A négy gyulladásos bélbetegségben szenvedő közül háromnak aktív volt az alapbetegsége a PPG kialakulása, vagy ismételt megjelenése során. Öt betegüknél a PPD ismételt megjelenését figyelték meg.

Bőrgyógyászok úgy vélik, hogy a gyulladásos bélbetegségekben vagy malignomában szenvedő betegek bőrét ért traumák, a széklet és vizelet iritációja pathergiás állapotot eredményez, ami pustulák, fekélyek kialakulásához vezethet. Ilyen pathergiát pyoderma gangreanosumos betegek 30%-ánál feltételeznek, hasonlóan egyéb neutrophil dermatosisos betegekhez (Sweet-szindróma, Bechet-betegség, „vak kacs"-szindróma).

A PPD kezelése empirikus, a terápiás effektus különböző. Mindegyik betegük egy vagy több alkalommal részesült széles spektrumú antibiotikus kezelésben, mielőtt a PPD-t felismerték volna. Aktív gyulladásos bélbetegség esetén az alapbetegséget kell kezelni, a konzervatív helyi terápia mellett. Helyi szteroidkezelés (clobetasol propionat, triamcinolon acetonid intrafokálisan) három betegüknél hatásosnak, kettőnél ineffektívnek bizonyult, szintén kettőnél, mint kiegészítő terápia volt hatásosnak tartható, 2–4 hetes eredménytelen helyi kezelés után megfontolandó a szisztémás kezelés. Prednison 0,5–1,0 mg/kg/nap dózisban a pyoderma gangraenosum standard terápiája, ugyanúgy alkalmazandó PPD esetén is. A szisztémás szteroidkezelés elégtelensége vagy nemkívánatos hatásai miatt, szerzők néhány alkalommal egyéb szert alkalmaztak. Első vonalbeli terápiájuk a dapson volt néhány hétig, s ezt követően a cyclosprorin vagy a myocophenolat mofetil.

Raffay István dr.

Diabetológia

A glykaemia társulása a 2-es típusú diabetes macro- és microvascularis szövődményeivel (UKPDS 35): prospektív tanulmány. Stratton, J. M. és mtsai (Diabetes Trials Unit. Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Univ. of Oxford, Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, United Kingdom): Br. Med. J., 2000, *321,* 405–412.

A 10,4 éven keresztül nyomon követett United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) számos értékelhető adattal szolgált a 2-es típusú diabeteses betegek kezelését, érrendszeri szövődményeit, halálozását tekintve.

Ebben a 35. tanulmányban a szerzőcsoport azt vizsgálta, hogy a *glykaemia aktuális állapotát kifejező* HbA_{1C} értéke és a macro-, illetve microvascularis szövődmények között milyen összefüggés deríthető ki a bevezetett terápiás kezelések tükrében. Mint ismeretes a 6% alatti HbA_{1C}-értéket vették a vizsgálók optimálisnak, de a tanulmány során – részben a bevezetett terápiától is függetlenül – ennél magasabb értékek is előfordultak. A jelen vizsgálatban *a többszörösen megismételt* HbA_{1C}-értékeket 6 csoportba osztották (6%-nál kevesebbtől 1%-kal emelve, átlagosan 10,6%-ig). *Elsődlegesen* a klinikai kimenetelt, mégpedig a diabetesre visszavezethető halálozást és az összhalálozást összesítették. *Másodlagosan* áttekintették a myocardialis infarctus, a stroke, a végtagamputáció alakulását és külön végpontként a nem halálos szívelégtelenséget és a cataractaműtétet vizsgálták. *A kockázatok redukcióját 1%-os* HbA_{1C}-csökkenéssel nézték.

A klinikai szövődmények incidenciája szignifikáns kapcsolatot mutatott a glykaemia alakulásával. A HbA_{1C}-értékének 1%-os csökkenése szignifikáns csökkenést mutatott mindegyik vizsgált végpont tekintetében, mégpedig 21%-ban a diabetesre visszavezethető halálozást, 14%-ban a myocardialis infarctust és 37%-ban a microvascularis szövődményeket tekintve, amputációk esetében 1%-os HbA_{1C}-csökkenés 43%-os stroke esetében 12%-os, cataractaműtét során 19%-os és szívelégtelenség tekintetében 16%-os kockázati aránycsökkenést jelentett.

Már eddig is ismert volt, hogy a hyperglykaemia növekedésével a diabeteses szövődmények kockázata is arányosan növekszik és ebből következően a hyperglykaemia redukálja a szövődmények kockázatát is. A UKPDS tanulmány ezekhez az ismert adatokhoz még azt adja hozzá, hogy *direkt összefüggés van a vércukorszint és a szövődmények kialakulása között, alacsonyabb glykaemia alacsonyabb kockázattal jár,* továbbá a *hyperglykaemiával együttjáró microvascularis szövődmények növekedése nagyobb, mint a macrovascularis megbetegedéseké.*

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Toxikológiai meglepetés. Brunner, G. és mtsai (Department of Internal Medicine, Karl-Franzens University, Graz, Austria): Lancet, 2000, *356,* 1406.

A 42 éves férfi 2 óra óta tartó súlyos mellkasfájdalommal, hányinger-hányással került intézetbe tiszta tudattal. Korábbi betegsége nem volt, drogot nem szedett. A pulzusa 35/min, a szérum káliumszintje 5,7 mmol/l volt (normálisan 3,5–5,5). Az EKG teljes atrioventricularis blokkot mutatott „escape" ritmussal és jobb szárblokkal.

A tünetek felvetették a myocardialis infarktus gyanúját és a beteg hozzájárulásával szisztémás thrombolysisbe kezdtek alteplaszal. Két mg atropin iv. és 1 mg orciprenalin nem hatott a pulzusra, azt csak a pacemaker emelte 70/min-re.

Az érkezés után 17 órával a szérum digitoxinszintjét igen magasnak találták: 365 mg/ml. Ezek után a beteg bevallotta, hogy suicid szándékkal 1000 mg digitoxint vett be és mellkasi fájdalmat szimulált szívinfarktus utánzása végett. A férfi aktivált szenet, cholestyramint és digoxin-specifikus Fab fragmentumokat kapott. A teljes felépülés és a pacemaker eltávolítása után elmeosztályra helyezték.

A suicidalis digitalis-mérgezés nem szokatlan, könnyen felismerjük. Esetünkben a mellkasi fájdalom színlelése helytelen diagnózishoz és terápiához vezetett. A betegben az infarktus igen valószínűtlen volt. A szisztémás thrombolysis EKG-feltételei sem teljesültek. A jobb szárblokk nem gátolta volna meg a szívinfarktus fő EKG-jeleinek, az ST-elevációnak, vagy a Q-hullámoknak a felismerését.

Ismeretlen eredetű AV-blokk esetén az akut szívinfarktus mellett gondoljunk elektrolit-kisiklásra, endomyocarditisre, tumorra, drogabúzusra vagy mérgezésre is, még ha a betegek említenek is mellkasi fájdalmat.

[Ref.: A szerzők miért végeztek thrombolysist, ha az AMI EKG-kritériumai nem teljesültek?]

Kollár Lajos dr.

Dietétika

Az alacsony zsír-, magas rosttartalmú étrend nem befolyásolja a colorectalis adenomák recidíváját. Schatzkin, A. és mtsai (National Cancer Institute, Bethesda, Md): N. Engl. J. Med., 2000, *342,* 1149–1159.

Epidemiológiai adatok szerint a világ számos részén növekvő gyakoriságú colorectalis carcinomák keletkezésének étrendi tényezők is szerepet játszanak. A carcinogenesis kockázatát a vörös húsok és zsiradékok növelik; a főzelékek, diétás rostok és egyes mikroelemek csökkentik. A szerzők azt vizsgálták, hogy az étrend a vastagbélrákot megelőző adenomatosus polypok recidíváját befolyásolják-e?

Nyolc klinikai centrum 2079, legalább 35 éves, ill. idősebb betegét vonták be a vizsgálatba. Valamennyi esetben legalább 6 hónappal megelőzően szövettani vizsgálattal bizonyított colorectalis adenomát távolítottak el. Random szerinti besorolás után a betegek fele kevés zsírt (az összkalória 20%-át), sok rostot (18 g/1000 kal.), valamint gyümölcsöt és főzeléket (3,5 adag/1000 kal.) fogyasztott. A rost, gyümölcs és főzelék mennyisége a diétás csoportban növekedett a megfigyelési idő alatt, a kontrollokban ugyanez a változás csak kisebb mértékű volt. A kontrolloknak az eddigi szokásaikkal egyező étrendet írtak elő.

A diéta alkalmazása előtt, valamint a 4. év végén kolonoszkópiát végeztek, melyen során az esetleges polypusokat eltávolították.

A vizsgálatot 1905 beteg fejezte be (958 a diétás és 947 a kontrollcsoportból). A követési idő alatt a diétával kezeltek 39,7%-ában, a kontrollok 39,5%-ában észleltek legalább egy recidiváló adenomát. Az adenomák átlagos száma a diétás csoportban 1,85, a kontrollokban 1,84 volt. A kiújuló, 1 cm-nél nagyobb és a kicsi, 1 cm-nél kisebb átmérőjű adenomák, valamint a legalább 25% villosus elemet tartalmazó, a súlyos dysplasiát mutató adenomák, ill. a carcinomák számában nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között. Colorectalis carcinomát 14 esetben észleltek, 10 beteg a diétás, 4 a kontrollcsoportban fordult elő.

A szerzők megfigyelései nem igazolták, hogy a zsírban szegény, rostban gazdag, sok főzeléket és gyümölcsöt tartalmazó étrend csökkenti a colorectalis adenoma recidívájának kockázatát. Egy másik, Torontóban végzett vizsgálattal ellentétben – ahol diétás kezelésben részesülő nőkön – nem szignifikánsan – ritkábbnak találták a colonadenoma recidíváját – a szerzők nem bizonyították a diéta prospektív hatását. Valószínű, hogy csak a fiatalabb életkorban végrehajtott étrendi változtatások képesek molekuláris, celluláris, vagy szöveti szinten befolyásolni a carcinogenesist, a késői életkorban végrehajtott diétás módosítás hatástalan. A kérdés biztonságos eldöntéséhez 4 évnél hosszabb megfigyelési idő szükséges.

Holländer Erzsébet dr.

Endokrinológia

Mellkasi képlet hypertensióval és hypokalaemiával. Rossi, G. P. és mtsai (Departments of Clinical and Experimental Medicine and Cytopathology, University of Padova, Italy): Lancet, 2000, *356,* 1570.

A 63 éves nőt kóros mellkasi képlettel, hypertensióval és hypokalaemiával vették fel a klinikára. 19 hónappal korábban 2,5 cm átmérőjű adenoma miatt jobb oldali adrenalectomiája volt. A vérnyomása 170/110 Hgmm volt. A bal X. bordáján 7-8 cm ovoid masszát mutattak ki. Primer daganatot nem találtak. A teljestest-CT normális bal mellékvesét, a májban több csomót, a X. bordában 6 cm-es, a D12 és L5 csigolyákban több kisebb osteolyticus területet észlelt. A szérum káliumszintje alacsony, az aldoszteroné magas volt.

A gyanús bordarész tűbiopsziája adrenocorticalis eredetre utalt: a sejtekből vett RNS RT-PCR vizsgálata aldoszteron-szintáz gén expresszióját jelezte, tehát az aldoszteron-többlet itt képződött. A teljestest-szcintigráfia – dexametazon szuppresszió után – a csontlézió Se Met koleszterol jelentős felvételét mutatta, megerősítve a metasztázisok adrenocorticalis eredetét. (Adrenocorticalis rákban semmi, vagy csak kevés a felvétel.) A jobb mellékvese szövettani képét átértékelve, az nem utalt mellékvese-carcinomára.

A beteg Conn-szindrómáját kezelték (canrenon, nadalol, irbesartan, kálium), majd 140/90 Hgmm vérnyomással és 2,5 mmol/l szérumkáliummal hazaengedték. Fél év múlva jó állapotban volt, a vérnyomása normális, a szérumkálium 3,00–3,5 mmol/l volt.

A Conn-szindrómát 65%-ban aldoszteront termelő tumor okozza, amely általában benignus, ha a daganat mérete 4 cm-nél kisebb. Esetükben a 2,5 cm-es átmérő és az adrenalectomia ellenére metasztázisok alakultak ki. A szerzők az ellentmondásokat az „adrenal incidentaloma"-val értelmezik, amellyel a beteg és az orvos legyen tisztában.

[Ref.: Incidentaloma: Tünetmentes endokrin tumor.]

Kollár Lajos dr.

Endoszkópia

Előrehaladt proximalis vastagbél-neoplasmák rizikója tünetmentes felnőttekben a distalis colorectalis leletek tükrében. Imperiale, T. F. és mtsai (Indiana Univ. Med. Center, Div. Gastroent--Indianapolis, IN, USA): N. Engl. J. Med. 2000, *343*, 169–174.

Szerzők az előrehaladott proximalis neoplasia rizikóját vizsgálták olyan esetekben, ahol distalis colorectalis neoplasztikus elváltozást találtak, összehasonlítva ezen betegek adatait a distalisan neoplasia-mentes csoportéval.

1995-től analizálták a consecutiv, tünetmentes, 50 éves vagy annál idősebb felnőtteket, akik a szűrővizsgálatba beleegyeztek. Így 1994 beteg adatait dolgozták fel. Az endoszkópiák során 97%-ban a coecumig jutottak el, az összes polypoid képlet szövettani feldolgozása megtörtént.

A vizsgálat során talált polypoid eltérések l. táblázat.

61 beteg (3,1%) esetében találtak distalisan lévő előrehaladott neoplasiát (ebből 5 rákot), míg 50 esetben (2,5%) az előrehaladott neoplasia (ebből 7 rák) proximalis elhelyezkedésű volt. 23 betegnek az előrehaladott proximalis neoplasma mellett nem volt distalis colorectalis polypusa (46%).

Az előrehaladott proximalis elváltozás prevalenciája distalis elváltozás nélkül 1,5% volt (1564 közül 23 eset, a 95% konfidenciaintervallum (95% CI 0,9–2,1%). A distalis hyperplasticus (gyulladásos) polypusok száma 201 volt, ebből 8 (4%)-nak volt proximalis neoplasiája, 95% CI: 2,5 (1,1–5,9). A distalis tubularis adenomák száma 168 volt, ebből 12-nek (71,%) volt proximalis neoplasiája (95% CI: 4,0 (1,9–8,3), míg előrehaladott neoplasiája distalisan 61-nek volt, ebből 7-nek (11,5%) (95% CI: 6,7 (3,2–16,6) volt proximalis neoplasiája. A relatív rizikó a 3. csoportban 2,6–4,0–6,7 volt, összehasonlítva a distalis elváltozás nélküli csoporttal. Az életkor előrehaladtával 5 évenként 1,3-mal nő a relatív rizikó, férfiaknál 3,3 a rizikótényező.

A közlemény konklúziója, hogy 50 év felett tünetmentes betegekben csak a teljes – coecumig vizsgált – kolonoszkópia fogadható el a szűrésnél. A distalis elváltozás jelenléte, a kor előrehaladása, főleg férfiakban növeli a rizikót, de ha csak distalis elváltozás jelenléte mellett szűrnének, a proximalis elváltozások közel fele maradna felismeretlenül.

	Distalis colon		Proximalis colon	
	n	(%)	n	(%)
Polypmentes	1564	(78,4)	1686	(84,6)
Hyperplasticus polyp	201	(10,1)	72	(3,6)
Tubularis adenoma	168	(8,4)	186	(9,3)
Előrehaladott neoplasia (villosus adenoma, high-grade dysplasia, rák)	61	(3,1)	50	(2,5)

Farkas Iván dr.

Érbetegségek

A ballondilatáció hatása hipertóniás betegek körében az artéria renalis atheroscleroticus szűkületei esetében. Van Jaarsveld, B. C., Krijnen, P., Pieterman, H. és mtsai (Department of Internal Medicine, Erasmus University Hospital, Rotterdam, University Hospital, Nijmegen, Twenteborg Hospital, Almelo, Hollandia): N. Engl. J. Med., 2000, *342*, 1007–1014.

Goldblatt és mtsai állatkísérletei óta ismert, hogy az arteria renalis szűkületi hipertóniát okoz. Kezdetben csupán az érsebészeti beavatkozást alkalmazták a veseartéria-szűkület megoldásában, később a perkután transzluminális ballonos angioplasztika stent beültetésével, vagy anélkül helyettesítette a sebészi beavatkozást. Nem kontrollált, retrospektív vizsgálatok szerint a ballontágítás 36–100%-ban vezetett vérnyomáscsökkenéshez fibromuscularis dysplasiás esetekben, de csak néhány beteg esetében érték el a normális vérnyomástartományt. Eddig két kisebb randomizált vizsgálat azonban ennél kisebb eredményeket mutatott, így a kezdeti általános lelkesedés is fokozatosan alábbhagyott. Szerzők jelen multicentrikus, randomizált, kontrollált tanulmányukban a ballonos angioplasztika és az antihipertenzív gyógyszeres kezelés eredményeit hasonlítja össze atheroscleroticus eredetű arteria renalis-stenosis okozta hipertóniás betegek körében normális vagy mérsékelt fokban beszűkült vesefunkció esetén.

Szerzők 26 centrumból 1993 és 1998 között összesen 168 beteget vizsgáltak. 53 beteget kizártak a vizsgálatból a bevételi kritériumok alapján, 10 beteg esetében a kizárásra egyéb ok miatt került sor. 106 beteg esetében végezték el a randomizálást: 56 beteg a ballon-angioplasztika csoportba és 50 beteg a csak gyógyszerrel kezelt csoportba került. Ezek a hipertóniás betegek 50%-nál nagyobb arteria renalis-szűkülettel rendelkeztek, bár mindkét csoportban volt 5-5 beteg, akik esetében az arteria renalis szűkülete 50%-nál kisebb volt. Az 56 fős angioplasztikás csoportban az angiográfia során két esetben stent beültetésére is sor került, és az esetek zömében az angioplasztika teljes eredményű volt. A vizsgálatba bevontaknál két antihipertenzív gyógyszer adása ellenére a vérnyomás 95 Hgm vagy e feletti és az ACE-gátló gyógyszer alkalmazása mellett a szérumkreatinin szintje 200 μmol/l felett volt. A betegek vérnyomását, az antihipertenzív gyógyszerek adagját és a vesefunkciókat 3 és 12 hónap múlva ellenőrizték. A veseartéria átjárhatóságának kontrolljára 12 hónap múlva került sor: 48 esetben az 56 beteg közül a ballonos tágításban részesültek közüli csoportban (4 beteg visszautasította az ismételt vizsgálatot, 3 esetben az első beavatkozás nem volt teljesen sikeres és egy esetben sebészi revascularisatio történt időközben). A 48 beteg közül 23 esetben legalább 50%-os szűkületet találtak, de teljes arteria renalis elzáródás ebben a csoportban nem fordult elő. Az 50, gyógyszerrel kezelt betegcsoportban 12 hónap múlva 43 beteg esetében történt ismételt renalis angiográfia. 43 beteg közül 31 esetben (72%) volt 50%-nál nagyobb szűkület, 4 betegnél (9%) teljes occlusio és 8 beteg esetében 50%-nál kisebb szűkület igazolódott.

Az alapvizsgálatnál a betegek vérnyomása 179±25 Hgmm-es szisztolés és 104±10 Hgmm-es diasztolés értékű volt az angioplasztikás csoportban és 180±23 Hgmm szisztolés és 103±8 Hgmm diasztolés a gyógyszeresen kezeltek csoportjában. Három hónap múlva a két csoport között a vérnyomásértékek alakulása hasonló volt (169±28 és 99±12 Hgmm az 56 angioplasztikában részesült betegek körében és 176±31 és 101±14 Hgmm az 50, gyógyszerrel kezelt beteg esetében). A p ér-

tékek a következők voltak: szisztolés vérnyomásnál p=0,25 és p=0,36 a diasztolés vérnyomásnál. Ugyanakkor az angioplasztikás csoport gyógyszeres kezelése 2,1±1,3 napi dózis és a csak gyógyszeres kezelt csoportban 3,2±1,5 napi dózis (p<0,001) volt. A gyógyszerrel kezelt csoportban 22 beteg esetében ballon-angioplasztika történt három hónap után, mivel vérnyomásuk nem csökkent kellő mértékben két vagy három antihipertenzívum alkalmazása ellenére sem és vesefunkciós értékeik romlást mutattak. Az „intention to treat" analízisnek megfelelően 12 hónap múlva nem volt a két csoport között szignifikáns különbség a vérnyomásértékekben, az alkalmazott gyógyszerkombinációk számában, adagjában, és a vesefunkció alakulásában. Az 56 angioplasztikás beteg közül 38 beteg vérnyomásértékei javultak, de a csak gyógyszeres csoportban a 48 beteg közül 18 beteget tudtak 12 hónapig követni (38%). A 12. hónapban a ballon-csoportban 5 beteg esetében (9%) és a gyógyszeres csoportban 16 beteg (33%) esetében romlottak a vérnyomásértékek (p=0,002).

A 3. hónapban az átlagos szérumkreatininszint a ballon-csoportban alacsonyabb és a kreatinin clearance magasabb volt, mint a gyógyszeresen kezeltek csoportjában. 12 hónap múlva ezek az értékek nagyon hasonlóak voltak mindkét csoport esetében.

Következtetésük, hogy egyéves követés alapján a renalis angioplasztika előnye minimális az antihipertenzív gyógyszeres kezeléssel szemben hipertóniás betegek körében. Azt azonban kiemelik, hogy a vérnyomáscsökkenés mindkét csoportban hasonló volt, de a ballonos csoportban a kiegészítő gyógyszeres kezelés kevésbé vált szükségessé. A ballonos csoportban azonos gyógyszeradag mellett nagyobb mértékű vérnyomásérték-változásokat értek el.

[Ref.: 1937-ben Butler számolt be első ízben arról, hogy egyoldali vesebetegség (arteria renalis-stenosis) és hipertónia betegség esetén a nephrectomia javítja a betegek magas vérnyomását. A szűkületek sebészi megoldása hasonló eredményekhez vezetett. Ezek alapján komoly erőfeszítések történtek a veseartéria-szűkületek igazolására és azok megszüntetésére. A jelen tanulmánynak néhány erősségét és gyengeségét emelte ki a cikkhez csatlakozó szerkesztőségi közlemény is. Erősség a szerzők jelentős betegszáma, a radiográfiás leletek pontos és precíz interpretálása, a kezelési protokoll pontos betartása. A renalis angioplasztika végzése közben jelentkező szövődményeiket a szerzők nem említik, de számuk valószínűleg alacsony volt, tekintettel arra, hogy nem említik akut veseelégtelenség kialakulását, koleszterin-embolizáció, vérzés felléptét és haláleset előfordulását sem. Gyengeségük, hogy a rövid követési idő alapján állapítanak meg általános tanulságokat. A 12 hónap valójában nem hosszú követési idő a vesefunkció és vérnyomásértékek alakulása szempontjából. A vesefunkció alakulása-romlása több okra vezethető vissza. A szerzők által kialakított két csoportban észlelt hasonló eredményeket az ún. „self-perpetuating hypertension" jelensége is befolyásolhatta. Az arteriolák betegsége és a glomerulosclerosis önmagában is vesefunkció-beszűkülést okoz, ehhez társult az arteria renalis atherosclerotic szűkülete. A stenosis megoldása önmagában paradox módon a proteinuria fokozódását eredményezheti, az áramlási viszonyok javulása miatt. A vesefunkció romlásának másik lehetséges okaként a koleszterin-embolizáció tételezhető fel és nem hagyható figyelmen kívül a kontrasztanyag alkalmazásának kedvezőtlen hatása sem a vesemőködés alakulására.]

Orosz István dr.

Fekélyes láb. Sumpio, B. E. (Yale University School of Medicine, 333 Cedar St., New Haven, CT 06510, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 787–793.

A fekély a bőr és a szubkután szövetek károsodásának következménye. Súlyosabb esetben a csont és izomrendszer is érintett. Kialakulása különböző okokra vezethető vissza, ezek korai felismerése és a célzott, oki kezelés a gyógyulás alapfeltétele.

Az egyik leggyakoribb ok az artériás keringési elégtelenség. Az arteriosclerosis obliterans okozta érszűkület következtében eleinte relatív vérhiány alakul ki a periférián és terhelésre ischaemia, klinikailag dysbasia jelentkezik. A betegség progressziója kapcsán kialakuló érszűkület abszolút keringési insufficientiához vezet, és az erősen lecsökkenő oxigén- és tápanyagellátás miatt irreverzíbilis szövetkárosodás, gangraena alakul ki.

Neuropathia esetén az „A" típusú szenzoros rostok károsodása ataxiás mozgást és lábizomgyengeséget okoz. A „C" típusú szenzoros rostok károsodása a protektív sensatio kiesését okozza. A motoros rostok károsodása a nagy és kis (lumbricalis, interossealis) izmok atrophiájához vezet, melynek következménye a talpi boltozati rendszer összeomlása és abnormális terhelési pontok kialakulása. A vegetatív idegrendszer sérülése fokozott izzadáshoz vagy bőrszárazsághoz vezet, mely fissurát, callusok kialakulását, bakteriális fertőződést eredményezhet.

A csont- és izomrendszeri rendellenességek mozgási diszfunkcióját és a biomechanikai rendszer további károsodását okozzák. A normálistól eltérő helyű és mértékű terhelés szövetproliferáció (callus) vagy -hiány (ulcus) kialakulásához vezet.

A diabetes mellitus egyszerre érinti a neurogén és vascularis rendszert, további szervek megbetegítésével rontja a beteg gyógyulási esélyeit.

Korai diagnosztika, az oki tényező meghatározása, célzott kezelés szükséges. Vascularis ok gyanúja esetén érfestés és indikált esetben revascularisatiós műtét szükséges. Csont-ízületi eltérések korrekciós műtéttel vagy orthesissel korrigálandók. Alapvető az osteomyelitis irányába végzett diagnosztika és a kialakult seb helyi kezelése. A sebet debridement után új típusú hidrokolloid sebfedőkkel lehet fedni, szükség esetén tenyésztés alapján helyi vagy szisztémás antibiotikus kezeléssel kiegészítve. Ha a seb kicsi és a kiváltó ok megszűnt, a seb gyógyulhat. Nagyobb szövethiány esetén plasztikai fedés szükséges. Ha revascularisatio nem lehetséges, az időben elvégzett amputáció a gyors rehabilitációt segíti.

Összefoglalás: Döntő szerepe van az első észlelő orvosnak. A multidiszciplináris megközelítés, korai, pontos diagnózis, oki terápia és a beteg felvilágosítása a gyógyulás alapfeltételei. Fontos a megközelítés, illetve a korai stádiumban megkezdett gyógyítás, mert így csökkenthető az ulcus kialakulása és a major amputációk száma.

Szabó Gábor Viktor dr.

Higiéné

Egész kórházra kiterjedő kézhigiénés programmal kapcsolatos együttműködési készség (compliance) tökéletesítése. Pittet, D., Hugonnet, S., Harbarth,

S. és mtsai (Infection Control Programme, Dept. of Internal Medicine, University of Geneva Hospitals, 1211 Geneva 14, Svájc): Lancet, 2000, *356*, 1307–1312.

A kézhigiéné megakadályozza a keresztfertőzéseket a kórházakban, de az előírt rendszabályokat általában nem tartják be. Szerzők megkísérelték a kézhigiéné elősegítését egy kórházszerte keresztülvitt programmal, kihangsúlyozva az alkoholon alapuló dezinfekciókat. Ezzel párhuzamosan felmérték a nosocomialis infekciókat.

Egy oktató kórházban (Genf, Svájc) a kézhigiéné kampány bevezetése előtt és után monitorozták az együttműködési készséget a kézhigiéné vonatkozásában. Hét helyen, kórházszerte végeztek ellenőrzést, évente kétszer 1994. decembertől 1997. decemberig. Másodlagosan mérhető következmények voltak a nosocomialis fertőzések, a methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus (MRSA)-előfordulás aránya és a kézbedörzsölésre használt dezinficiens fogyasztása.

Megállapítások: Több mint 20 000 alkalommal vizsgálták a kézhigiénét. Az együttműködési készség fokozatosan javult: 1994-ben 48%-ról 1997-ben 66%-ra ($p<0,001$). Míg a szappanos, vizes kézmosás eredménye stabil maradt, a kézdezinfekcióé lényegesen emelkedett a vizsgálati periódus alatt. A kézhigiéné szignifikánsan javult a nővérek és az asszisztensek között, de nem javult az orvosoknál. A vizsgálati periódus alatt a nosocomialis fertőzések előfordulása csökkent (1994-ben 16,9%, 1988-ban 9,9%, $p=0,04$). Az MRSA-átvitel aránya 2,16-ról 0,93/10 000 beteg-napra csökkent ($p<0,001$), az alkoholalapú kézfertőtlenítő oldat fogyasztás 3,5 literről 15,4 liter/1000 beteg-napra emelkedett 1993 és 1998 között ($p<0,001$).

A nosocomialis fertőzések megelőzésére a rendszabályok közül a kézhigiéné és a kézdezinfekció a legfontosabb, mégis ez az egyszerű eljárás nem eléggé elismert az egészségügyi dolgozók (EÜD) körében. Angliában 1997-ben megalakult a „Handwashing Liaeson Group", melynek feladata az egészségügyi dolgozók viselkedésének megváltoztatása, eredményes kézmosási standardok kialakítása a beteggondozás tökéletesítése érdekében. A szerzők feltételezték, hogy az általuk bevezetett kampány nemcsak a kézhigiénével kapcsolatos együttműködési készséget fokozza, hanem csökkenti az MRSA-fertőzések terjedését is.

(Kiemelendő a cikk irodalmi adatai közül: Jarvis, W. R.: Handwashing – the Semmelweis lesson forgotten? Lancet, 1994, 344, 1311–1312.)

Módszerek, eljárások. A programot a genfi egyetem oktatókórházaiban állították össze. A kórházakban mindegyik betegszobában 1–3 mosdó, szappan és papírtörülköző volt. 1995. januárban indult a program a kézdezinfekció jelentőségét bemutató A3 méretű poszterrel, 250 területen. Az EÜD csoporttal együtt kidolgozott anyagot művészi rajzokkal illusztrálták. Rendszeres összejöveteleken (6–8/év) a project csoport (idősebb nővérek és orvosok) mindegyik kórházi osztályon 70 különböző posztert állítottak össze és mutattak be időszakonként. Alkoholalapú készítményt, 0,5% klórhexidinglükonátot és bőrlágyítót osztottak szét nagy mennyiségben mindegyik kórteremben és mértékre készült állványokat állítottak minden ágyhoz a kézdezinfekció elősegítésére. Az EÜD-k a zsebükben dezinficiens-tartalmú, erre a célra készített palackot hordtak. Az infekciókontroll program külön hangsúlyozta a kézhigiéné jelentőségét. Külön külső pénzalap nem volt a vizsgálati periódus alatt.

Együttműködési készség a kézhigiénés eljárásokkal. A hét helyen, évente kétszer végzett ellenőrzést az infekciókontroll nővérek egy az erre a célra összeállított protokoll szerint monitorozták, 2-3 hét alatt a kézmosás módját (szappannal vagy dezinficienssel történt). A megfigyelők nem voltak alkalmatlankodók, de nem rejtőzködtek (a megfigyelt EÜD-k nem ismerték a munkatervet). A teljesítést a kórházi újságban közölték évente kétszer. Az új alkalmazottaknak bemutatták a helyes kézhigiénés módszereket.

Másodlagosan mérhető következmények. A nosocomialis fertőzéseket a szakképzett infekciókontroll nővérek regisztrálták és besorolták a standard definíciók szerint (CDC). Az MRSA-surveillance a kolonizált vagy a fertőzött betegekre terjedt ki, hetenkénti szűrésekkel. A szelektált betegeket mupirocin orrkenőccsel kezelték 5 napig és naponta chlorhexidines lemosással 10 napig. Az MRSA-átvitel előfordulási arányát 100 kórházi felvételre jutó új, a kórházban akvirált MRSA-esetekre számították. Meghatározták a kórház által használt antimikrobiális szereket, egy napi felnőtt dózisra számítva. Statisztikai analíziseket alkalmazva a 0,05 alatti p értékeket tekintették szignifikánsnak.

Eredmények és megbeszélés. 1994 és 1997 között 20 082 adatot gyűjtöttek. Táblázatban foglalták össze a kézhigiénével kapcsolatos tevékenységet, nővérek, orvosok és kórházi osztályok (sebészet, nőgyógyászat, belgyógyászat, gyermekgyógyászat), valamint a fertőzés kockázata szerint.

Az együttműködés 1994-beli 47,6%-ról 66,2%-ra javult 1997-ben. A standard kézmosással az együttműködési készség stabilan, 30%-on maradt, a kézdezinfekcióval 13,6%-ról 37,0%-ra emelkedett. Az alkoholalapú kézdezinficiens oldat 3,5l/1000 beteg-nap volt 1993-ban, ez a mennyiség fokozatosan emelkedett 15,4 l-re 1998-ra. A kórház egész területén végzett ellenőrzés során a nosocomialis fertőzések előfordulása 16,9%-ról (1994) 9,9%-ra csökkent (1998). Az MRSA-betegek előfordulási gyakorisága 1994 és 1998 között 2,16%-ról 0,93%-ra csökkent 10 000 betegnapra számítva. A kórházban szerzett MRSA bacteriaemia 0,74-ről 0,24 esetre (10 000 beteg-nap) csökkent. Antimikrobiális program változtatása nem történt a vizsgálati periódus alatt. Az aminoglikozidok és az intravénás amoxycillin/klavulánsav felhasználása 16,97-ről 12,57-ra és 44,92-ről 19,43-ra DDD (daily defined doses/1000 beteg-nap csökkent. Ezalatt az imipenem és a széles spektrumú béta-laktám antibiotikumok használata 13,85-ről 20,07 és 21,42-ről 27,18-ra (DDD/1000 beteg-nap) emelkedett. A kézhigiéné program szignifikánsan eredményes volt, a hosszú távú eredményt nem vizsgálták.

A kézhigiénés együttműködési készség általában gyenge az EÜD-k között. Hivatkozás történik bőrirritációra, túlterheltségre vagy nem kellő odafigyelésre. A poszterkampány ezeket a kifogásokat célozta meg.

Vizsgálataik megerősítik az Egyesült Királyságban Teare és mtsai által javasolt kézmosási módszert, az alkoholalapú kézbedörzsölést, mint fő kézhigiénés eszközt. A siker eléréséhez módosítani kell az EÜD-k viselkedését, megoldatlan még az orvosok egyetértése, amit különböző módszerekkel kell elérni.

Kontrollcsoportok kialakításának etikai akadálya volt, valamint nehezítette a kiértékelést a sokoldalú beavatkozás is. A költségek közül a személyzet

munkaideje volt a legjelentősebb, ehhez járult a kézbedörzsölő oldat költsége (101,15 Sfr/1000 beteg-nap). A poszterek és az indirekt költségekkel együtt a teljes program 380 000 Sfr volt. Nosocomialis fertőzésként 3500 Sfr volt a megtakarítható, 108 fertőzés 1995–1997. Ha 25%-ot leszámítanak a fertőzési gyakoriság előfordulási eredményességéből a kézhigiénés gyakorlat bevezetése akkor is több mint 900 fertőzést előzhetett meg. A közölt adatok szerint a program költség-hatékony volt, mégis finomabb analízist tartanak szükségesnek ennek a durvább becslésnek az érvényesítésére.

Milch Hedda dr.

Képalkotó eljárások

Új eljárás a deformálható, mozgó lágyrészek háromdimenziós (3D) ábrázolásához. Deng, J., Newton, N. M., Hal-Craggs, A. és mtsai (Dept. of Medical Physia, 1st Floor Shropshire House, 11-20 Capper Street, London WC1E 6JA, Anglia): Lancet, 2000, *356*, 127–131.

Az ajkak alapvető szerepet játszanak az emberi arckifejezésben és számos élettani folyamatban, mint a szopás, a rágás vagy a beszéd.

Az ajkakban a működésük során zajló változásokról nagyon kevés információval rendelkezünk, melyek többnyire post mortem vizsgálatokból, illetve műtét közben szerzett tapasztalatokból származnak. Ez a tény csaknem az összes többi lágyrészre is igaz.

Ugyanakkor a baleset, sérülés, betegség utáni, valamint veleszületett elváltozások rekonstrukciója a lágyrészelváltozások és funkcionális zavarok pontos tisztázását igényli.

Az ultrahang relatíve olcsó, sugárterheléssel nem járó vizsgálómódszer, mely a nagyfrekvenciás transducereknek köszönhetően nagy térbeli felbontóképességgel rendelkezik. Hátránya, hogy a vizsgálat alatt a közvetlen kontaktus miatt deformálja a lágyrészeket, gátolja, illetve lehetetlenné teszi természetes mozgásukat.

A szerzők egy általuk kifejlesztett új ultrahangos módszerről számolnak be, mely az ajkak és egyéb mozgó lágyrészek a – klinikai gyakorlatban az utóbbi időben meghonosodó – 3D, illetve dinamikus 3D (4D) ábrázolását teszi lehetővé a vizsgált képlet deformálása és mozgásának korlátozása nélkül.

Négy önkéntes vett részt a tanulmányban. Köztük egy korábban naevus flammeus miatt műtött személy, aki már több rekonstrukciós műtéten esett át. Valamennyi személy ugyanazt – egy fénykép segítségével elsajátított – az arckifejezést – csücsörítés – vette fel, illetve ismételte a vizsgálat alatt.

A vizsgálatokhoz egy, az arc méreteinek megfelelő műanyag tartályt készítettek, melynek egy fali szakasza az ultrahangot áteresztő műanyagfilmből állt. E szakaszhoz illesztették kívülről a transducert. A vizsgált személyek a tartályba öntött vízbe merítették fejüket orrukig, ily módon ajkaik természetes alakjukat megőrizve váltak vizsgálhatóvá. Amennyiben az orrlyukak is víz alá kerültek, úgy benntartott levegő mellett történt a vizsgálat, mely 10–20 másodpercig tartott.

A scannelés 12 és 7,5 Mhz-es transducerekkel történt. Kiindulási alapként hagyományos kontaktképeket is csináltak.

A statikus 3D felvételeket egy 4D Echo Scan készülék segítségével készítették sagittalis és transversalis irányban 1-2 mm-es léptetéssel, minden beállításból csak egy framet rögzítettek. Irányonként 10–50 felvétel készült.

A dinamikus háromdimenziós (4D) felvételeket oly módon készítették, hogy minden egyes sagittalis, illetve transversalis beállításban 15–25 framet rögzítettek, melyek a mozgás különböző fázisait ábrázolták. A mozgások pontos időzítéshez egy EKG stimulátort használtak.

A különböző beállításokban a mozgás azonos fázisaiban készült felvételekből először összeállították a fázisnak megfelelő 3D rekonstrukciót, majd ezeket egymás után rendezve elkészült a dinamikus (4D) rekonstrukció is. A 3D, 4D, valamint a hagyományos 2D képeket együtt értékelték.

Az új technikával készült 2D képek 90 százaléka jobbnak bizonyult a hagyományos felvételekhez képest. A rögzített 4D sorozatok 75%-át rekonstruálták, melyeknek 5–20%-án lehetett időzítési hibát látni. A 4D sorozatokból nyert dinamikus 2D felvételeken tisztán látható volt az ajkak izmainak mozgása csücsörítés közben.

Az utóbbi két évtizedben több olyan vizsgálómódszer terjedt el, amely alkalmas az orofacialis struktúra megjelenítésére. Azonban mindegyik módszernek megvannak a korlátai és egyik sem ad információt a mozgás során történő változásokról.

A laser scanning pontos 3D leképezést tesz lehetővé. Az Optikai Koherencia Tomográfia áthatoló képessége azonban csak 2-3 mm. A CT és az MR képes teljes mélységében ábrázolni ezt a területet, de egyiket sem használják az orofacialis izomzat részletes ábrázolására. Mindkét módszer relatíve költséges, a CT sugárterheléssel jár. MR készíthető real-time felvétel ultra-fast vagy echo-planar technikával, azonban ezeknek kicsi a térbeli és kontraszt felbontásuk. A jó felbontáshoz ezenkívül felszíni tekercsekre van szükség, amelyek deformációt okoznak. Ultrahanggal szintén ábrázolható a fenti régió, de a hagyományos kontakt scanek szintén deformációt okoznak. Mindezeken felül egyik eljárás sem biztosít direkt 3D információt, így a legalapvetőbb arcmozgások dinamikája továbbra is csak találgatások tárgya marad.

A szerzők által leírt új eljárás nemcsak a 2D ábrázolás minőségét javította, hanem lehetővé tette a 3D és 4D ábrázolást is. Mivel az arcra nehezedő víz nyomása gyakorlatilag elhanyagolható, az arcbőr alatt elhelyezkedő izomzat megőrizte természetes formáját, ily módon lehetővé vált az arckifejezésekhez társuló természetes izommozgások tanulmányozása. A vizsgálat nyilvánvaló hátránya, hogy abban az esetben, ha az orrlyukak is víz alá kerülnek, úgy benntartott levegővel lehet elvégezni. További hátrány, hogy olyan funkciók sem vizsgálhatók, melyek során szájon át lélegzünk, mint például a nevetés.

A vizsgálóberendezés továbbfejlesztésével e tényezők egy része a jövőben kiküszöbölhető lesz. Természetes, amennyiben a vizsgálni kívánt terület nem az arc vagy az orr, úgy abban az esetben nincs időbeli korlátozó tényező. A 4D scanek során fellépő időzítési hibák a triggerelés továbbfejlesztésével és a real-time volumetrikus ultrahang-berendezések megjelenésével lesznek kiküszöbölhetők.

[Ref.: A szerzők által leírt eljárás egyaránt lehetővé tette a normál és patológiás orofacialis mozgások vizsgálatát. Ez az orofacialis izomzat működésének pontosabb megértéséhez, valamint a helyreállító sebészi beavatkozások eredményességének javulásához vezethet. Az eljárás a továbbiakban más felszíni lágyrészstruktúra vizsgálatára is alkalmassá tehető.]

Forgács Balázs dr.

Klinikai farmakológia

A morfinadag és a mellékhatások – összehasonlító vizsgálat idősebb és fiatalabb tumoros betegek fájdalomcsillapításánál Loick, G. és mtsai (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin és Klkinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln, Lindental, 50924 Köln): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1215.

Szerzők az irodalomban több olyan véleménnyel találkoztak, hogy erős fájdalmakat kiváltó betegségekben az idős betegeknél nem emelhető az analgetikum adagja a kellően hatásos szintig, mert érzékenyebbek, rosszabbul tolerálják a mellékhatásokat, mint a fiatalabbak.

Szerzők ezt vizsgálták a fájdalomambulanciájukon 1994. január – 1996. április között kezelt 557 tumoros beteg kórlapjának számítógépes feldolgozásával. Valamennyi beteg vagy az otthoni ápolás során észlelt nem kielégítő eredmény, vagy intolerábilis mellékhatások miatt került beutalásra.

Az adatok hiányossága, vagy a beteg lemorzsolódása miatt 69 beteg adatait nem értékelték.

508 beteg (262 ffi és 246 nő) adatait azonban kiértékelték; ehhez megfelelő kérdőívet szerkesztettek. A végzett vizsgálatok száma 5572 volt. Életkoruk szerint a betegeket 3 csoportba sorolták: 65 évnél fiatalabbak, 65–74 év közöttiek és 75 évnél idősebbek.

A fájdalom erősségét 0–10-ig (0: nincs fájdalom, 10: tűrhetetlenül kínzó fájdalom), a mellékhatásokat 0–4-ig (0: nincs, 2: könnyű, 3: közepes, 4: súlyos) pontozták.

Saját vizsgálataik eredményét és más irodalmi adatokat figyelembe véve arra a következtetésre jutottak, hogy a daganatos betegségben szenvedő idős betegeknél a WHO irányelvek szerint végzett fájdalomcsillapítás éppen olyan eredményes, mint a fiatalabb betegeknél. Megfigyelték azonban, hogy a 75 év felettieknél az eredményes fájdalomcsillapításhoz szükséges morfin adagja a többi csoportban alkalmazottnál szignifikánsan magasabb volt. Ami a mellékhatásokat illeti, azok előfordulása sem kvalitatíve, sem kvantitatíve nem mutatott különbséget az egyes korcsoportok között.

Nagy Gábor dr.

Kórélettan

Lipoproteinhez kapcsolódó foszfolipáz A_2, mint koszorúér-betegség független prediktora. Packard, C. J., O'Reilly, D. S. J., Caslake, M. J. és mtsai (Departments of Pathological Biochemistry, Glasgow University, Glasgow, Skócia, SmithKline Beecham Pharmaceuticals Harlow, Egyesült Királyság): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1148–1155.

A gyulladásos sejtek felfedezése az atheroscleroticus plakkban adta a feltételezést, hogy gyulladásos folyamatok kulcsszerepet játszanak a plakkruptura okozta folyamatok elindításában. Az A_2 foszfolipázok azon enzimek közé tartoznak, amelyek a foszfolipideket az *sn2* helyen hidrolizálni tudják, amelynek eredményeként lizofoszfolipidek és zsírsavak képződnek. A II. típusú szekretoros foszfolipáz A_2 aterogenezisben játszott szerepét számos újabb vizsgálat igazolta. Ez az enzim a média falában helyezkedik el és az LDL lerakódását befolyásolja.

Szerzők a különböző foszfolipázok, a lipoproteinhez kapcsolódó thrombocytaaktiváló faktor acetilhidroláz néven is ismert foszfolipáz A_2 szerepét vizsgálták kisszámú esetkontroll tanulmány keretében és azt találták, hogy az a koszorúér-betegség kockázatának egy lehetséges prediktora. Ennek az enzimnek a kiválasztását gyulladásos mediátorok szabályozzák, főleg az LDL-koleszterinhez kötődik és szerkezeti és sajátosságai eltérnek a 14 kd kalciumfüggő szekretoros II. típusú szekretoros foszfolipáz A_2-től.

Szerzők a „West of Scotland Prevention Study" keretében – amelynek során egyébként a pravastatin-kezelés preventív hatásait vizsgálták hypercholesterinaemiás férfiak körében és azt találták, hogy a koszorúér eredetű történések és a halálozás előfordulása egyharmadával csökkent a hypercholesterinaemiás férfiak körében – az ún. biológiai bankban rendelkezésre álló vérmintákból a gyulladásos markerek szintjét elemezték: így a lipoproteinhez kapcsolt foszfolipáz A_2 (vérlemezkeaktiváló faktor acetilhidroláz), a -C-reaktív fehérje-, a fibrinogénszintet és a fehérvérsejtszámot. A vizsgálat célja annak kiderítése volt, hogy ezen faktorok szintjének a koszorúér-történés előrejelzésében milyen szerepük van. Egyváltozós analízis alapján a négy változó emelkedett értéke kapcsolatban volt a vizsgálati végpontok fokozott kockázatával.

580 férfi koszorúér-történéseit (nem halálos akut myocardium-infarctus, ischaemiás szívbetegség okozta halálozás, vagy revascularisatiós beavatkozás) vizsgálták és elemezték életkor és dohányzási status alapján kontrollcsoporttal (összesen 1160 egyén) szembeállítva. Azok a betegek, akik körében koszorúér-történés következett be, idősebbek voltak, dohányoztak, magasabb volt a vérnyomásértékük, az LDL-koleszterin-szintjük és alacsonyabb a HDL-koleszterin-értékük. A fehérvérsejtszám, C-reaktív protein- és fibrinogénszint erős prediktornak bizonyult koszorúér-történés előrejelzés szempontjából. Ezen tényezők 1 SD-s változása a cardiovascularis kockázat fokozódását 19–27 százalékkal emelte. A C-reaktív fehérje szintje szoros összefüggést mutatott a fehérvérsejtszámmal és a fibrinogénszinttel, de az életkorral, a szisztolés vérnyomással, a szérum trigliceridszintjével és az LDL-, HDL-koleszterin szintjével is.

Ha a fehérvérsejtszám, a C-reaktív fehérje-szint és a lipoproteinhez kapcsolódó foszfolipáz A_2-szint alapján a betegeket quintilekbe sorolták, a cardiovascularis történések kockázata a felső ötödben csaknem kétszeres volt az alsó ötödhöz képest, bár ez az összefüggés csökkenő erősséget mutatott életkor, szisztolés vérnyomás és lipoproteinszint, mint változókra való korrigálás után.

Az egyváltozós modellben a relatív kockázat és a 95% konfidenciaintervallum becslése is megtörtént a dohányzás, a nem dohányzás, a pravastatin-kezelés és a kontrollok között. A foszfolipáz A_2-szint 1 SD-nyi változásának relatív kockázata a nem dohányzók között 1,32 (95% CI [1,0, 1,76]), míg dohányosok esetében 1,44 (95% CI [1,11; 1,87]) volt. Természetesen, azok akik pravastatin-kezelésben részesültek, összességében alacsonyabb kockázatúak voltak a placebocsoportban levőkhöz képest. A C-reaktív fehérje-szint 1 SD-nyi emelkedése szempontjából a relatív kocázat 1,39, illetve 1,17 volt a két csoportnak megfelelően. A lipoproteinhez kapcsolt foszfolipáz A_2 szintje szoros összefüggést mutatott a koszorúér-történések bekövetkeztének kockázatával: a relatív rizikó 1,67 (95% CI [1,24; 2,25]) és 1,17 (95% CI [0,09; 1,51]) volt a pravastatin, illetve a kontrollcsoportban.

Következtetésük, hogy a krónikus gyulladás markerei hasznosak a cardiovascularis történések előrejelzésében

és a kockázatbecslésben is. A lipoproteinhez kapcsolódó foszfolipáz A_2 ezen felül potenciális kockázati tényezőnek is tekinthető, mivel közvetlen szerepe lehet az atherosclerosis kialakulásában.

Orosz István dr.

Környezetvédelem

A kültéri, ill. közlekedési eredetű légszennyezés hatása a populáció egészségére: Európa-szintű felmérés. Künzli, N. és mtsai (Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Basel, Steinengraben 49, 4051 Basel, Svájc): Lancet, 2000, *356*, 795–801.

A szennyezett környezeti levegő morbiditást és mortalitást növelő hatása az utóbbi évtizedekben vitán felülivé vált. Ha az oksági összefüggés nem is világos minden esetben, az epidemiológiai kapcsolat egyértelmű.

A népes nemzetközi szerzőcsoport három országban – Ausztria, Franciaország, Svájc – mérte fel a teljes, ill. a közlekedési eredetű légszennyezés egészségi kihatásait. Az egészségkárosító hatás a közlekedésnek olyan járulékos költségtényezője, mely a közlekedés piaci áraiban nincs képviselve és így máshol, a betegellátási költségek és a leromló környezet formájában jelenik meg. A tanulmány ezen járulékos teher egyik fő részét, a közlekedési eredetűn légszennyezésnek betudható esetszámokat méri fel.

A komplex fizikokémiai jelenség formáját öltő légszennyezést a szerzők a PM_{10} szemcsefrakció szintjével számszerűsítették. Az éves átlagszinteket 5 $\mu g/m^3$ pontosságú kategóriákba osztották fel és referenciaszintnek a 7,5 $\mu g/m^3$-t tekintették (ez megfelel a minden bizonnyal apatogén természetes háttérnek). A populációt érő expozíciót a szennyezés és a lakosság térképi eloszlásából határozták meg, az expozíció és hatás összefüggését pedig megbízható morbiditási és mortalitási adatok metaanalízisével kapták. A betudható esetszámot a 100 000 lakosra eső teljes esetszámból és a légszennyezés relatív kockázati függvényéből kalkulálták, ez utóbbi additív jelleggel a referenciaszinthez képest mért expozíciónövekedésből származó többletesetszámot adja meg. A számítást nyolc egészségi következményre végezték el: teljes halálozás 30 év fölött, kórházi felvétel légzési probléma miatt, kórházi felvétel szív-érrendszeri probléma miatt, idült bronchitis-incidencia 25 év fölött, bronchitises epizódok 15 év alatt, napi tevékenység korlátozottsága 20 év fölött, asztmás roham 15 év alatt és asztmás roham 15 év fölött.

A három országban igen hasonló volt a populációt érő expozíció. A közlekedés hozzájárulása a PM_{10} frakcióhoz a teljes szinttel arányosan 28 és 58% között volt. A közlekedés a számítások alapján a teljes mortalitás 6%-áért (évi több mint 40 000 halálesetért) tehető felelőssé, továbbá kb. 25 000 új felnőttkori idült hörghurutért, 290 000 gyermekkori akut hörghurutért, 500 000 asztmás rohamért és több mint 16 millió csökkent egészségben eltöltött napért.

A légszennyezés befolyása az egyes ember egészségére csekély, összlakossági szinten azonban a hatás jelentős. A közlekedési eredetű légszennyezés továbbra is az európai populációs egészségvédelem fontos problémája.

Papp András dr.

Máj- és epeútbetegségek

Autoantitestek a hepatológiában és a gasztroenterológiában. Storch, W. B. (Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1265–1266.

Az autoimmun hepatitis (AIH)
Az AIH csoport jellemzői a γ-globulin, különösen az IgG extrém mértékű felszaporodása, a női nem túlnyomó érintettsége, a vírusmarkerek hiánya és a különböző IgG antitestek magas titerű jelenléte.

A nemzetközi AIH két fő csoportot javasol. A klasszikus autoimmun vagy lupoid hepatitis magas antinukleáris és/vagy simaizom-ellenes antitest-titerrel rendelkezik, a másik típusban máj és vese mikroszomális antitestek mutathatók ki. Hangsúlyozni kell, hogy legalább 6 féle endoplazma-retikulum ellenes antitest van, amelyeknek a differenciáldiagnosztikában van jelentőségük.

Ezen két AIH főcsoport mellett van még számos olyan megbetegedés, amelyeknél egyéb antitestek útmutatóul szolgálhatnak a diagnózist illetően, mint például a cytosol-ellenes antitest, illetve antitestek az epeutak és az epecsatornák ellen, vagy podocyta-, calreticulin- és calpastatin-ellenes antitestek. Ezek közül kiemelendő a cytosol-ellenes antitest, mivel ennek kódolása már megtörtént. Ezt az antitestet először 1975-ben írták le. Részben hasonló antitesteket látszólag „újra" felfedeztek 1981 és 1987-ben, és különböző elnevezéseket kaptak, mint máj- és pancreas-ellenes antitest, valamint SLA (Soluble Liver Antigen).
Primer biliaris cirrhosis (PBC)
Ennél a kórképnél és az ezt megelőző nem gennyes, destruáló cholangitisnél a kis intrahepaticus epeutak cholestasisa jön létre. Főleg a középkorú nők betegsége. Vezető antitest a mitochondrium-ellenes antitest, főleg a kettes típus. A későbbi stádiumban megnő a bilirubin, az alkalikus foszfatáz és az IgM szintje. A mitochondrium-ellenes antitest 95%-ban fordul elő. Azt lehet mondani, hogy ezen antitest hiánya a PBC diagnózisát valószínűtlenné teszi. Másrészt a mitochondrium-ellenes IgG antitest-titer 1:1280 felett a PBC diagnózisát valószínűsíti.
Autoimmun cholangitis (AIC)
Jelenleg még nem eldöntött, hogy önálló megbetegedésről van-e szó, vagy a PBC különleges formáját képviseli, amelynél mitochondrialis antitestek nem mutathatók ki, de antinukleáris antitestek igen.
Primer sclerotisáló cholangitis
A betegség jellemzője az extra- és intrahepaticus epeutak beszűkülése, amelyekhez gyulladásos infiltráció is társul. Bár a betegség már 100 éve ismert, a diagnózis az ERCP bevezetésével vált gyakoribbá. A PBC-vel ellentétben, főleg fiatal- és középkorú férfiak betegsége, egyidejű bélbetegség kíséretében. Mitochondrium-ellenes antitest csaknem mindig hiányzik, ellenben neutrofil granulocyták elleni autoantitestek gyakran előfordulnak. Az antitest kimutatása azonban nem specifikus a betegségre. Az antigént még nem sikerült kimutatni.

A gyomor-bél traktus betegségei. A coeliakia. Diagnosztikailag a coeliakia legfontosabb autoantitestje egy, a kötőszövet extracelluláris mátrixa elleni IgA antitest. A fő antigén a kötőszövet transzglutamináz.

Autoimmun enteropathia. Az ún. autoimmun hasmenés az enterocyták elleni autoimmun antitestekkel jellemezhető. Az antigén, amelyet nemrégen fedeztek fel egy 75 kD fehérje.

Anaemia perniciosa. A diagnózishoz nem szükséges az intrinsic faktor és a parietal-sejtek elleni antitestek kimutatása, de a differenciáldiagnosztikában hasznos lehet.

Colitis ulcerosa és M. Crohn. Ezen kórképeknél - különösen az utóbbi időkben - számos autoantitestet írtak le, de a diagnosztikus értéküket nagyon különbözően ítélik meg. Megemlíthető colitis ulcerosánál egy 40 kD fehérje elleni antitest és egy neutrofil granulocyta elleni antitest. Ez utóbbi a colitis ulcerosás esetek 60–70%-ában kimutatható, de nem döntő jelentőségű a diagnózis felállításánál, mert előfordul a Crohn-betegségben is, bár alacsonyabb titerben, és egyéb más betegségben is.

Kara József dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Az incarcerált terhes méh kolonoszkópiás oldása. Seubert, D. E. és mtsai (Puder K. S.: Grace Hospital, 6071 West Outer Drive, Detroit, MI 48235, USA): Obstet. Gynecol., 1999. *94,* 792–794.

A terhés méh kizáródása mintegy 3000 terhességből egyben fordul elő. Tünetei a mérsékelt-súlyos alhasi, medencei vagy hátfájdalom, végbél táji nyomás, béldiszfunkció nélkül, a méhfenék a keresztcsont vájulatába ékelődött, a cervix előre a szeméremcsont mögé helyeződött, a méh nagysága 12 hetes vagy nagyobb terhességnek felel meg. A tünetek a méh repozíciója után oldódnak. Ultrahanggal a hátrahajlott méh mutatható ki, amint a végbél hátsó felét benyomja. Ha kézzel a repozíció nem sikerül, kőmetsző helyzetben a kolonoszkópia (a proximalis leszálló vastagbélig) kísérlendő meg. Így némi ellenállás után a beavatkozás sikerül. A bélkacsok nyomása mellfelől a műszer haladásával előre nyomja a méh fundusát és drámaian oldja a beteg kellemetlen érzését. A hasfal felől tapintható lesz a fundus, a cervix a hüvelyben hátra kerül, a keresztmetszet vájulata pedig üres lesz.

A szerzők öt betegnél 6 alkalommal végezték ezt az eljárást. A kolonoszkóp kacsképződéssel nyomást gyakorol az incarcerált méhre és előre nyomja, elkerülhetővé téve a laparotomiát.

Jakobovits Antal dr.

Terápiás kérdések

Nyújtott hatású venlafaxin a migrén és a tenziós típusú fejfájás megelőzésére; retrospektív klinikai tanulmány. Adelman, J. C. és mtsai (Headache Wellnes Center, Suite, 302, 510 N. Elam Ave, Greensboro, NC 27403, USA): Headache, 2000, *40,* 572–580.

Az USA-ban a migrén megelőzésére leggyakrabban a triciklikus antidepresszánsokat, közöttük is első helyen az amitriptylint használják. Sajnos ezeknek a szereknek elég sok mellékhatásuk van (túlzott szedatív hatás, a kognitív funkciók rosszabbodása, orthostaticus hypotensio, száraz száj, hányinger, cardialis eltérések). Ezért történnek próbálkozások újabb antidepresszánsok kipróbálására s a jelen közlemény a *venlafaxin*nal szerzett tapasztalatokat tárgyalja. Ez az antidepresszáns *egyformán gátolja a szerotonin és noradrenalin újrafelvételét,* biológiai felezési ideje 6-7 óra. Az eddigi vizsgálatok szerint lényeges interakció nem ismert.

A szerzőcsoport retrospektív vizsgálat formájában elemezte az 1998-ban a fejfájás-klinikán megjelentek *nyújtott hatású venlafaxin*nal kapcsolatos eredményeit. *56 idült tenziós típusú fejfájásban* szenvedő és *114 klasszikus migrénes* beteg kezelési eredményeiről számolnak be. Mindkét csoport többségét nők alkották, az átlagos életkor 42 év és valamennyi betegnek *legalább 2 fejfájásos epizódja volt havonként* az utolsó évben. Mindezek mellett az eseteknek közel felében volt kimutatható depresszió és anxietas. A betegek előzetesen már legalább 5 fajta szert szedtek fejfájásaik miatt és a gyógyszerek többnyire hatástalanok voltak. A *venlafaxint átlagosan 6 hónapon át szedték* zömmel *150 mg-os napi adagban* (37,5–300 mg/nap).

Az eredmények eléggé meggyőzőeknek látszanak, mert a *tenziós típusú* fejfájósok havi epizódjai a szer hatására *szignifikánsan csökkentek* (24,0-ról 15,2 hónapi előfordulásra). *Hasonló szignifikáns csökkenést* tapasztaltak a típusosan migrénes esetekben is (16,1-ről 11,1-re csökkent a havi epizódok száma).

A venlafaxint általában jól tolerálták a betegek, de mint minden antidepresszánsnak, ennek is számos mellékhatása van. A szerzők 24 fajta mellékhatást regisztráltak, ezek a kétféle típusú fejfájásban átlagosan 51%-ban fordultak elő. A *migrénes* csoportban a 114 betegből *31* (27%) *hagyta abba* a nyújtott hatású venlafaxin szedését, előtte már 4 hónapon keresztül szedték a szert. 18%-ban mellékhatások miatt következett be a szer elhagyása. Az *idült tenziós típusú* fejfájásos csoportban valamivel nagyobb volt a szer szedését abbahagyók száma és aránya (56 betegből 17 - *30%*). Mellékhatás szerint itt ugyancsak 18%-ban hagyták abba a kezelést. A *mellékhatások* között sorrendben első volt a *nausea* (8,2%), majd a *letargia* (7,1%) utána az *álmatlanság* (6,5%) és 5,9%-ban *szexuális zavarok* következtek.

Miután az eredmények a korábbi antidepresszánsokhoz viszonyítva jobbak voltak, a szerzők kettős vak, placebóval kontrollált további vizsgálatok elvégzését tartják szükségesnek arra, hogy pontosan megítélhető legyen a venlafaxin helye a fejfájás megelőzésében.

Iványi János dr.

Traumatológia

Azonnali terheléses járás a combcsont szártörésének statikusan elreteszelt velőűrszegezése után. Brumback, R. J., Toal Jr. T. R., Murphy-Zane, M. S. és mtsai (Sect. Orthop. Trauma, Shock Center and Orthop. Biomech. Labor. Univ. Maryland, Baltimore, USA): J. Bone Joint Surg., 1999, 81-A, *11,* 1538–1544.

A szerzők két ütemben vizsgálták az azonnali terhelés hatékonyságát és esetleges hátrányait, statikailag elreteszelt velőűrszegezés után. Először tizenegy különféle elreteszelő velőűrszeget vizsgáltak statikai szilárdság szempontjából, kísérletben imitált törésben. Legszilárdabbnak a Russel-Taylor szeget és a Zimmer-féle velőűrszeget találták, mindkettőt distalis reteszelőcsavarral. Egy csavarral szignifikánsan kisebb volt a szilárdság. Igazolták, hogy a két szegtípus még romtörés esetén is lehetőséget nyújt azonnali terhelésre.

Ennek alapján 35 romos törésben alkalmazták az eljárást, 16–65 éveseken (átlagkor 33 év). Az ellenőrzésen 7 beteg nem jelent meg, illetve hiányos volt dokumentációjuk. A 28 ellenőrzött közül 21 volt férfi, 7 nő, a törések közül 4 volt nyílt. Szeg- vagy csavartörés nem fordult elő. Egy esetben kellett 5 hónap után kivenni a csavarokat a gyógyulás elhúzódása miatt (a beteg 8 hónapra gyógyult). Már 6 hét után 10 beteg bot nélkül, a többi egy bottal terhelve járt. Valamennyi beteg törésgyógyulása (egy kivételével) zavartalan volt, 5-ből kellett a reteszelő csavarokat később eltávolítani, mert a lágyrészekben izgalmat keltettek.

Ezek alapján az elreteszelő velőűrszegezést azonnali terheléssel eredményes kezelésnek tartják a kórházi ápolás és a rehabilitáció tartamának csökkentése érdekében.

Kazár György dr.

Külső rögzítő, mint áthidaló kezelés politraumatizáltak femurtörésében. Scales, T. M., Boswell, S. A., Scott, J. D. és mtsai (Adams Cowley Shock Trauma Center, Univ. Maryland, Nat. Study Center Trauma & EMS Div. Orthop. Univ. School Med., Baltimore, USA): J. Trauma, 2000, *48*, 613–623.

Újabb eredmény a törések korai rögzítésének kedvező hatása, különösen koponyasérülések ellátásában. Ez általában fixateur externe-nel is elérhető. Ezért olyan sérülteken, ahol a primer velőűrszegezés kockázata nagyon nagy, egy I. szintű traumaközpontban 3 év alatt a 327 femurtörött közül 43 esetben elsődlegesen fixateur externe-t alkalmaztak. E betegcsoport mutatói lényegesen kedvezőtlenebbek voltak: ISS 16,8 helyett átlag 26,8; folyadékszükséglet 6,2 l helyett 11,9 l; vérpótlás 1 l helyett 1,5 l; agyi elváltozás (GCS-érték) 14,2 helyett átlag 11; több mint negyedük intracranialis nyomásmonitorozást igényelt, az esetek felében thoracoabdominalis sérülés is fennállt.

A fixateur externe műtét 35 percet tett ki 90 ml vérpótlással, a velőűrszegezettek műtéte átlag 135 percig tartott 400 ml transzfúzióval.

A 43 esetből 35-ben 5 nappal a fixateur felhelyezése után végezték el a velőűrszegezést. Négy beteget súlyos fejsérülés miatt vesztettek el. A másodlagos velőűrszegezésnek nem volt halálozása, egy esetben jelentkezett csontfertőzés.

Eredményeik alapján a primer fixateurt jó alternatívának tartják a legsúlyosabb sérültek femurtörésének ellátásában.

Kazár György dr.

Tüdőgyógyászat

Alacsony dózisú inhalációs szteroidok és az asztmás halálozás megelőzése. Suissa, S., Ernst, P., Benayoun, S. (Division of Clinical Epidemiology, Royal Victoria Hospital 687 Pine Ave. West, Ross 4.29, Montreal, QC H3A 1A1, Kanada): N. Engl. J. Med. 2000, *343*, 332–336.

Az asztmás halálesetek legnagyobb része – főleg a fiatal korú asztmás betegeké – megelőzhető. Az asztmás halálozás – mely az asztma súlyosabb formáinál gyakoribb – az Egyesült Államokban a 80-as években csaknem duplájára emelkedett. Az inhalációs kortikoszteroidoknak a légúti gyulladás és a hiperreaktivitás csökkentésére gyakorolt kedvező hatása a gyógyszer kiterjedt használatához vezetett: a felnőttkori asthma bronchiale középsúlyos és súlyos formáiban ma ez az elsőként választott fenntartó kezelés. Hatásukra nő a tünetmentes napok száma, javulnak a légzésfunkciós értékek, csökken a kórházi felvételek száma és az életet fenyegető súlyos tünetek előfordulása. Több felmérés igazolta, hogy az inhalációs kortikoszteroidok kiterjedt használata csökkenti az asztmás halálozást, nem vizsgálták azonban az alkalmazott dózis és ezen kedvező hatás összefüggését.

Jelen populációs vizsgálat olyan 5–44 év közötti betegekre terjedt ki, akik az 1975 és 1991 közötti időszakban antiasztmatikumokat szedtek. A 30 569 ilyen beteg között 562 haláleset fordult elő, ez 77 esetben asztma miatt történt. 66 betegről állt rendelkezésre minden szükséges adat, ezt 2681 – minden szempontból megegyező – kontroll adataival vetették össze. Rögzítették a theophyllin, a porlasztott és per os adagolt béta-agonista gyógyszerek felírásának gyakoriságát az orális szteroidok használatát és az inhalációban alkalmazott béta-agonista kaniszterek számát, valamint az asztma miatt szükségessé vált kórházi kezelések előfordulását.

Az asztma miatt meghalt betegek átlagéletkora 30 év volt (9 és 54 év között), 17 beteg 18 év alatti volt, valamennyien az asztma súlyos formájában szenvedtek. A megelőző két évben 53%-uk szorult kórházi kezelésre, 48,5% használt orális szteroidokat, 57,6% több mint 18 palack béta-agonistát íratott fel, mely adatok magasabbak a kontrollcsoport gyógyszerfogyasztásánál. Inhalációs kortikoszteroidot az elhunyt betegek 53%-a használt, a kontrollcsoportban ez a szám 46%. A felírt gyógyszeradagjuk az esetek 93%-ában beclomethason 50 mcg/puff volt. Az elemzésekből az derült ki, hogy az évente 6 vagy több palack inhalációs szteroidot használó betegeknél a halálozás kockázata 50%-kal csökkent, ugyanakkor a gyógyszer sporadikus használata – ami évente 4 vagy kevesebb palack elfogyasztását jelentette –, tekintve, hogy súlyos asztmás betegekről van szó, magasabb kockázati tényezőt jelent.

A kezelés abbahagyását követő első három hónapban az asztmás halálozás növekedett a gyógyszert továbbra is használókhoz képest. A különbség a kezelés hosszabb kimaradása esetén is észlelhető, de nem szignifikáns. Tekintve, hogy az alkalmazott inhalációs szteroidok adagja alacsony volt, a magasabb halálozási arány okaként a kezelés abbahagyását követő mellékvesekéreg-elégtelenség nem jöhet szóba. A legvalószínűbb magyarázat a tényre az, hogy megszűnt a kezelés protektív hatása.

Összefoglalva: a kisdózisú inhalációs szteroidok rendszeres használata csökkenti az asztmás halálozás kockázatát.

Gács Éva dr.

Allergiás bronchopulmonalis aspergillosis (ABPA) asthmás beteganyagban. Eaton, T. és mtsa (Respiratory Services, Green Lane Hospital, Green Lane West, Auckland, New Zeland): Chest, 2000, *118*, 66–72.

Az ABPA leggyakrabban asthmás betegeknél fordul elő, pontos prevalenciája azonban nem ismert. Jellemzője az Aspergillus fumigatus (AF)-hiperszenzitivitás, valamint, hogy súlyos pulmonalis károsodást idézhet elő. Az ABPA korai diagnózisa azért fontos, mert idejében alkalmazott szteroidkezeléssel a betegség progressziója megelőzhető. A mellkasi CT-vizsgálattal az ABPA-ra jellemző centrális bronchiectasia biztonsággal felismerhető, így jelentős szerepe lehet a megbetegedés korai kórismézésében, de ezt eddig csak retrospektív vizsgálatban értékelték.

A szerzők prospektív vizsgálatban tanulmányozták a CT értékét az ABPA diagnózis felállításában. A betegség esetében előforduló tüneteket két csoportba osztották: szükséges kritériumok (asthma, AF-ra pozitív bőrpróba – SPT – magas össz- és AF-ra specifikus IgE-érték, ismétlődő pulmonalis infiltrátum, vagy centrális bronchiectasia), illetve a minimálisan szükséges kritériumok (asthma, AF-ra pozitív SPT, centrális bronchiectasia). A ta-

nulmányban 255 asthmás beteg adatait elemzik, akiknek 86,8%-a volt atópiás és 21,6%-a (47 beteg) AF SPT-pozitív. Az AF-pozitívak közül 35 betegnél történt mellkasi CT-vizsgálat. A szükséges kritériumok alapján a 35 beteg közül 9 (25,7%), csak a minimális kritériumokat értékelve, 13 (37,1%) esetben lehetett az ABPA kórismét bizonyítani.

A diagnosztikus algoritmus hatékonysága a betegség prevalenciájától és a diagnosztikus kritériumoktól függ. A közölt vizsgálat alapján úgy látszik, hogy az asthmás betegek esetében végzett AF bőrpróba alkalmas eszköz az ABPA-ra gyanús esetek kiszűrésére. Az AF-ra pozitívak között a kritériumoktól függően az esetek 25–37%-ában lehetett CT-vel centrális bronchiectasiát kimutatni. A költséghatékonyság elemzése azt mutatta, hogy a mellkasi CT-vizsgálatot érdemes az ABPA diagnosztikus algoritmusában szerepeltetni.

Károlyi Alice dr.

Az allergiás bronchopulmonalis aspergillosis (ABPA). Szerkesztőségi közlemény. Speir, W. A. (Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical Director, Medical Intensive Care Unit, Medical College of Georgia, Augusta, GA 30912-3135 USA): Chest, *118*, 7–8.

Az Észak-Amerikai Allergiológiai és Immunológiai Társaság (NUAI) állásfoglalása szerint az ABPA diagnózisa klinikai és laboratóriumi vizsgálatokon alapul. ABPA-CB-nek nevezik a centrális bronchiectasiával szövődött, szerológiai ABPA-nak a hörgőtágulat nélküli eseteket. A klinikai és laboratóriumi leletek alapján az ABPA kórisme különböző valószínűségi szintjét lehet megkülönböztetni (lehetséges, valószínű, biztos). Az ABPA lehetőségét minden asthmás beteg esetében ki kell zárni, mivel a korai felismerés lehetőséget ad a fibrosist megelőző szteroidkezelésre.

Károlyi Alice dr.

A bronchoalveolaris lavage értéke a HIV-asszociált tüdőmegbetegedések felderítésében. Ersch, J. és mtsai (Dpt. Innere Med.: Inst. f. Klin. Mikrobiologie u. Dpt. Med. Radiologie, Universitätsspiel Zürich): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 789–793.

HIV-fertőzött betegeknél az alsó légutak bakterialis infekciói (bronchitis és pneumonia) a leggyakoribb okai az akut pulmonalis tüneteknek. A tüdő az egyik legfontosabb célszerve a HIV-fertőzésnek. Szubakut pulmonalis panaszoknál, különösen, ha a CD-4 lymphocytaszám kisebb 200 µm/l-nél, a csökkenő prevalencia ellenére Pneumocystis carinii (pc. c.)-pneumoniára kell gondolni. A pc. c-pneumonia kórisméjét a betegek kétharmadában spontán vagy indukált köpetből ki lehet mutatni, egyharmad részénél csak bronchoalveolaris lavage (BAL)-zsal lehet igazolni. Eltekintve a pc. c.-pneumonia diagnózisától, a BAL-nak fontos szerepe van más kórokozók kimutatásánál (baktériumok, melyek magukban foglalják a mycobacteriumokat, a nocardiákat és a Chodococcus equit Cryptococcus neoformanst, a Penicillium marneffeit és más ritka gombafajtákat). A BAL citológiai vizsgálata értékes információt nyújt gyógyszeres pneumopathia jelenlétére, exogén allergiás alveolitisre, valamint a HIV-betegeknél ritkán tünetet okozó CD-8 lymphocytás alveolitisre. Ezenkívül a broncho-szkópos vizsgálat fontos információkat ad az endobronchialis Kaposi-sarcoma, a HIV-asszociált malignus pulmonalis lymphoma és egyéb tüdőneoplasiákat illetően.

A bronchoszkópia és a BAL során fellépő szövődmények még az immunszupprimált betegek esetében is ritkák és abszolút kontraindikáció nem áll fenn. Természetesen ez nem jelent biztos indikációt. A legfontosabb annak mérlegelése, hogy a betegnek a vizsgálatból milyen haszna származik.

Szerzők 1994. májustól 1995. júliusig a Zürichi Egyetemi Kórházban 59 tüdőszövődményes HIV-fertőzött betegnél értékelték a BAL-t. 48 férfi és 11 nő átlagéletkora 38,5 (22–70) év volt. Pulmonalis tünetek (köhögés, köpetürítés, dyspnoe, mellkasi fájdalom, láz) voltak. 36 beteg (62%) volt a HIV-infekció C stádiumában, közülük 34 C4-ban, 44 betegnek (75%) volt dohányos anamnézise. Speciális figyelmet fordítottak a BAL indikációjának felállítására és az abból eredő leletekre, valamint a köpetvizsgálat és a BAL összehasonlítására. Azonkívül minden betegnél Legionella pneumophila-kultúrát végeztek és PCR segítségével atípusos baktériumokat (mycoplasmát, chlamydiát) kerestek. Előtte rutinszerűen kétirányú mellkasfelvételt készítettek, melyet resrospektíven értékeltek.

A BAL-lal kombinált bronchoszkópia indikációját két csoportba osztották:

a) A köpetből a BAL időpontjában nem volt kimutatható kórokozó.

Ötven beteg esetében (85%) egyértelmű volt az indikáció a BAL végzésére, mivel kórokozó a köpetben nem volt kimutatható (n=36), vagy nem volt reprezentáns köpetminta (n=14). Közülük 30-nál (60%) bronchoszkóp és BAL segítségével fel lehetett kórismét állítani. Ötvenből 25-nél a BAL segítségével kimutatták a kórokozót. Összességében a leggyakoribb kórokozó a pc. c. volt 12 esetben. Ötnél más kórismét lehetett felállítani, 2 endobronchialis Kaposi-sarcomát, 1 hörgőcarcinomát, 1 lymphomát és 1 CD-8 lymphocytás alveolitist. Húsz vizsgálat zárult negatív eredménnyel.

b) Köpetből kórokozó kimutatható volt, de a kezelés ellenére fennmaradó tünetek koinfekció vagy más patológiai lelet keresését indokolták.

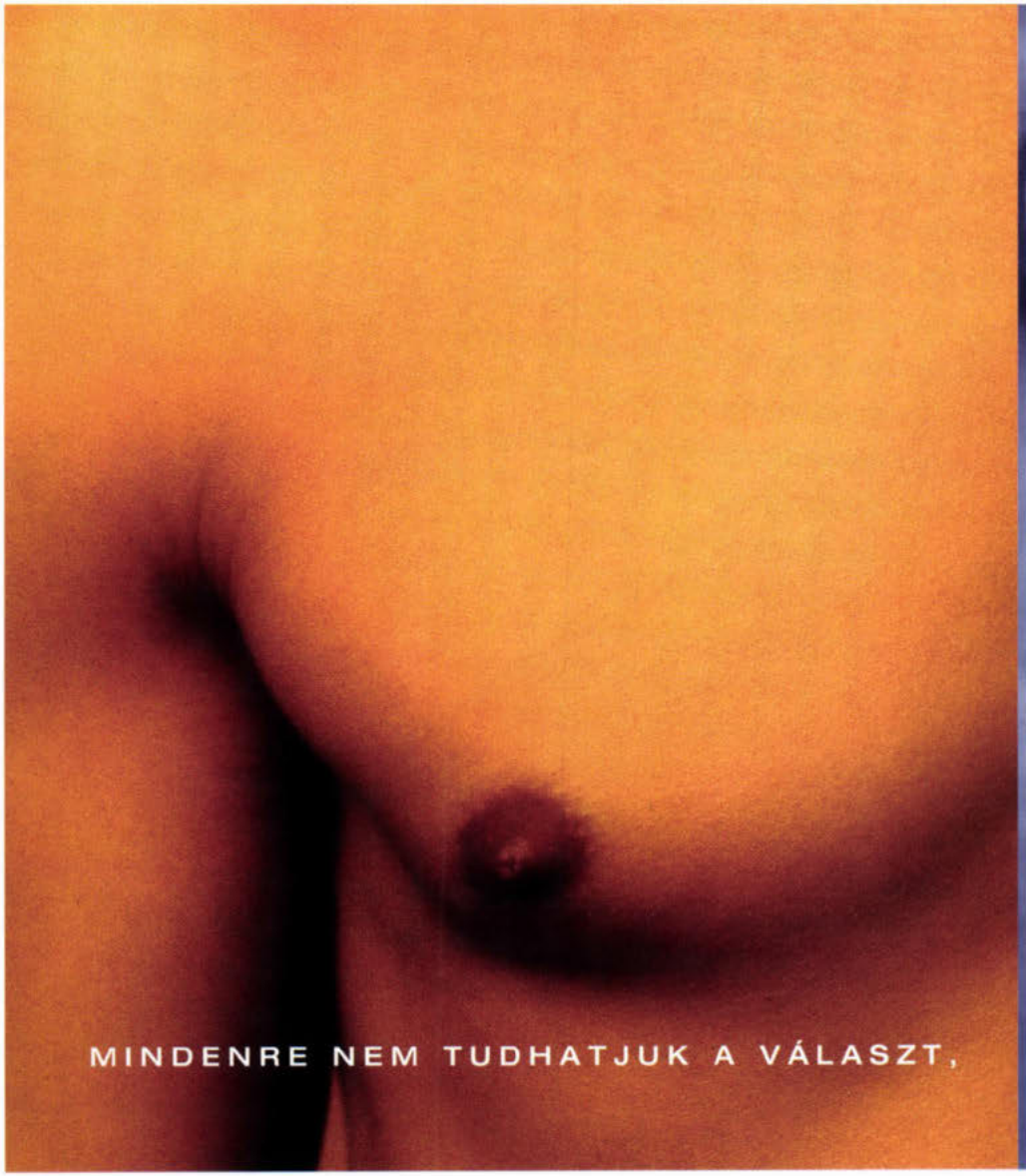
Kilenc betegnél a köpetből talált kórokozó kiiktatása után is a fennálló tünetek koinfekcióra utaltak. Valóságos koinfekció csak 1 esetben igazolódott. A további 8 esetben a BAL-ból azt a kórokozót mutatták ki, melyet a köpetvizsgálattal találtak. A retrospektív röntgenanalízis 51 betegnél infiltrátumot mutatott ki (33 kétoldali), 8 esetben nem volt elváltozás. A BAL-lal kombinált bronchoszkópos vizsgálat HIV-asszociált tüdőbetegségek felismerésében nagyértékű, különösen negatív vagy eredménytelen köpetvizsgálat esetén. Atípusos baktériumkeresés értelmetlennek látszik.

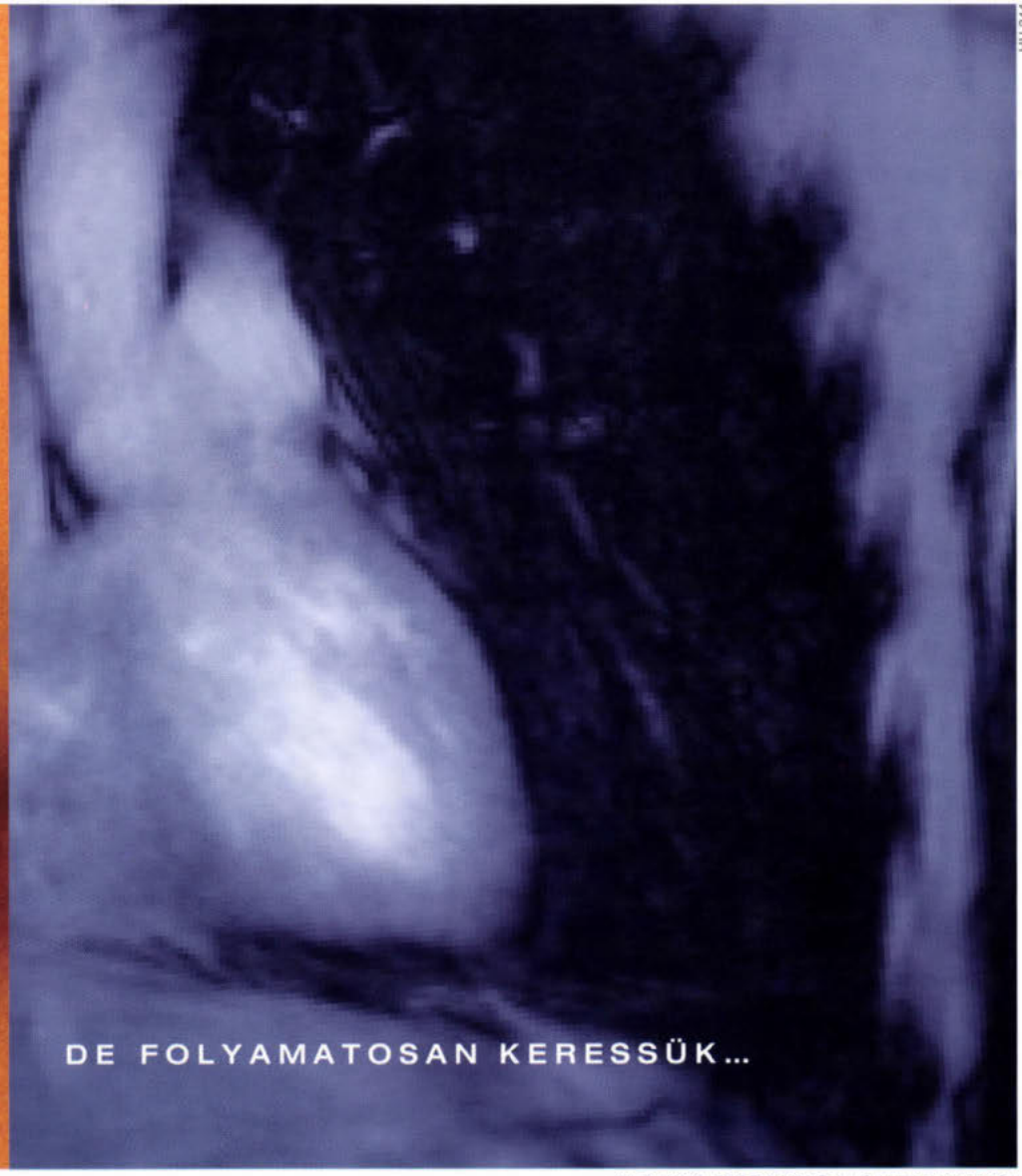
Prugberger Emil dr.

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 Tudományos Kiadó





HU 344

Először is a megdöbbentő tények: A szív- és érrendszeri betegségek jelentik a legnagyobb veszélyt a felnőtt lakosság számára, több mint 15 millió halálesetet okozva évente világszerte. Ez az összes halálozás mintegy 30%-át teszi ki.

Mindezek ellenére van ok a bizakodásra. Az AstraZeneca 40 éve folytat kutatásokat a szív- és érrendszeri betegségek leküzdése érdekében. Termékskálánk már 7 terápiás területet foglal magában, beleértve a szív- és érrendszeri megbetegedések elleni gyógyszereket, amelyek gyártásának hátterében folyamatos kutatómunka áll. Ennek segítségével fejlesztettük ki jelenlegi széles termékskálánkat.

Folyamatos munkánk célja, hogy innovatív termékekkel jelenjünk meg a piacon, amelyek a jelenleg létező terápiás eljárásokon túlmutatva hatékony segítséget nyújtanak a thromboembolia, a dyslipidaemia és a cukorbetegség ellen.

A szív- és érrendszeri betegségek enyhítése iránti elkötelezettségünket bizonyítják mindazok a korszakalkotó tanulmányok, amelyeket azért készítettünk, hogy hozzájárulhassunk az orvostudomány fejlődéséhez, és csökkentsük a szív- és érrendszeri megbetegedések által okozott egészségügyi problémákat.

Végső célunk, hogy a szív- és érrendszeri megbetegedések lehetőségének csökkentésével jobb és hosszabb emberi életet biztosíthassunk.

Talán soha nem jutunk el idáig, de nem adjuk fel!

AstraZeneca Kft., 2045 Törökbálint, Park u. 3. **www.astrazeneca.hu**
Tel.: +36-1-457-7855 Fax: +36-1-457-7857

AstraZeneca

ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBEN

Aliud Pharma
Szemben az ÁRral

Hatékony és gazdaságosan alkalmazható generikus készítmények



Diclofenac AL 25
filmtabletta
Diclofenac AL 50
filmtabletta
Diclofenac AL 75
injekció



A *-gal jelölt készítmén
50x kiszerelése közgyógylistás

Képviselet:
Medicine & Business Kft.
Tel: (06-1) 326-7377
Fax: (06-1) 326-6977
E-mail: mdb.kft@mail.datanet.hu

Al
ALIUD

2001. március 11.
142. évfolyam 10. szám

Orvosi Hetilap

490 Ft

10

2001

A hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid szerkezete, előfordulása és szerepe az élettani működésekben
Vincze Éva dr., Köves Katalin dr. 491

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Összefüggés a daganatos és az alkohollal kapcsolatos halálozás között egy bácskai községben
Péter Árpád dr. 497

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A csont ásványianyag-tartalmának utánkövetéses vizsgálata postmenopausás primer biliaris cirrhosisos nőbetegekben
Lakatos Péter László dr., Firneisz Gábor dr., Lakatos Péter dr., Horváth Csaba dr., Szalay Ferenc dr. 503

DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

Helicobacter pylori cagA, vacA genotípusának meghatározása real-time PCR módszerrel
Ruzsovics Ágnes dr., Molnár Béla dr., Unger Zsuzsa dr., Tulassay Zsolt dr., Prónai László dr. 509

HORUS

A filantróp hóhér
Magyar László András dr. 515

Marék Antal (1903–1983), a „felvidéki" orvosíró
Szállási Árpád dr. 516

KÓRHÁZAINK

Bemutatkozik a Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza és Rendelőintézete
Kander Zoltán dr. 519

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 523

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 539

BESZÁMOLÓK 540

GYÓGYSZERHÍRADÓ 542

HÍREK 544

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 544

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV.HETIL.HU ISSN 0030–6002 142 (2001) 10 • 489–544 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

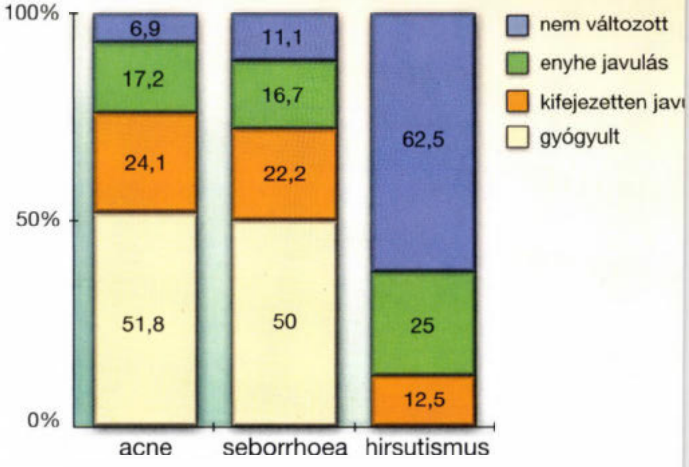
„Az istenek a nőknek fegyverül adták a szépséget."

(Anakreon)

regulon



Androgenizációs tünetek alakulása 12 havi **Regulon** kezelés után



Irodalom: A desogestrel tartalmú hormonális fogamzásgátlóval társult androgenizációs bőrjelenségek kezelésében szerzett tapasztalataink

Nagy Károly Dr., Szabó László Dr., Pusztai Zoltán Dr., Godó György Dr.

Magyar Nőorvosok Lapja 63, 103-110 (2000)

RICHTER GEDEON RT.

Richter desogestrel tartalmú fogamzásgátló előnyös bőrgyógyászati tulajdonságokkal.

Hungarian Medical Journal

March 11., 2001. Volume 142. No. 10.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Structure, localization and physiological role of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)
Vincze, É., Köves, K. 491

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Relationship between the cancer mortality and the alcohol-related mortality in a Southern Hungarian village
Péter, Á. 497

CLINICAL STUDIES

Bone mineral density follow up in postmenopausal patients with primary biliary cirrhosis
Lakatos, P. L., Firneisz, G., Lakatos, P., Horváth, Cs., Szalay, F. 503

DIAGNOSTIC METHODS

Determination of cagA, vacA genotypes of Helicobacter pylori with real-time PCR method
Ruzsovics, Á., Molnár, B., Unger, Zs., Tulassay, Zs., Prónai, L. 509

HORUS

The philantropic hangman
Magyar, L. A. 515

Antal Marék (1903–1983), medical writer of Northern Hungary
Szállási, Á. 516

OUR HOSPITALS

Introducing Pándy Kálmán Hospital and Outpatient Clinic of County Békés Local Goverment
Kander, Z. 519

FROM THE LITERATURE 523

LETTERS TO THE EDITOR 539

CONGRESS REPORTS 540

DRUG NEWS 542

NEWS 544

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos 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 16 000,– Ft, fél évre 9000,– Ft, negyedévre 5000,– Ft.
Egyes szám ára 490,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 10. szám – 2001. március 11.

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., 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., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Tolnay Edina 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), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), 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 Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TOMA KÖZOS 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.

10. „Az Orvosi Hetilap egységes arculatának érdekében a megjelenő munkák helyesírásánál az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest. 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak."

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.: 857. 1463

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 hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid szerkezete, előfordulása és szerepe az élettani működésekben

Vincze Éva dr. és Köves Katalin dr.[1]

BM Központi Kórház és Intézményei, Budapest, IV. Belgyógyászati–Gasztroenterológiai Osztály (főorvos: Mályi Imre dr.)
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet (igazgató: Oláh Imre dr.)[1]

A hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptidet, vagy angol neve alapján mozaikszóval PACAP-ot, 1989-ben izolálták Miyata és mtsai birka hypothalamusból azon tulajdonsága alapján, hogy a peptid erélyesen stimulálta az adenilát-cikláz aktivitását hypophysis mellső lebeny-sejtkultúrában. Szerkezete szerint a PACAP a szekretin-család tagja, legközelebbi rokonságban a vazoaktív intestinalis polipeptiddel áll (VIP), amellyel 67%-os strukturális homológiát mutat. A PACAP aminosavszekvenciája nagy fokban konzerválódott az evolúció során, amely a peptid fontos élettani szerepére utal. A szervezeten belül a PACAP, hasonlóan más, ún. „brain-gut" peptidekhez, nemcsak a központi, hanem a perifériás idegrendszerben, valamint nem idegi struktúrákban is előfordul. A PACAP a hypothalamo-hypophysealis rendszerben hypophysiotrop hormonként viselkedik, ezenkívül résztvesz a só–víz-háztartás, a cardiovascularis funkciók, a gastrointestinalis motilitás és szekréció, a reproduktív működés szabályozásában. Szerepe van neuro-immuno-endokrin folyamatokban, az idegrendszeri differenciálódásban, valamint neuroprotektív hatású ischaemia és bizonyos toxikus ágensek esetén. Lokálisan auto- és parakrin hormonként, valamint neurotranszmitterként és neuromodulátorként hat számos szervben. A VIP mellett fontos szerepet játszik a photo-neuro-endocrin rendszer működésében.

Kulcsszavak: PACAP, neuropeptid, biológiai hatások

Structure, localization and physiological role of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP). PACAP was isolated on the basis of its ability to stimulate adenylate cyclase in primary anterior pituitary cell culture from ovine hypothalami by Miyata et al. in 1989. This peptide is structurally related to the secretin family and shows a 67% sequence homology with vasoactive intestinal polypeptide (VIP). The amino acid sequence of PACAP has been highly preserved during the evolution that may be connected with its important physiological role. Similar to other „brain-gut peptides" PACAP is localized not only in the central but in the peripheral nervous system and in non-neural tissues as well. In addition to its hypophysiotropic effects in the hypothalamo-hypophysial system PACAP exerts its effects on water-salt balance, cardiovascular functions, gastrointestinal motility and secretion and also on the regulation of reproductive functions. PACAP has a role in certain neuro-immuno-endocrine processes, in the differentiation of the nervous system, and it has neuroprotective effects in the case of ischaemia and various toxic agents. Locally PACAP takes its effects as an auto- and paracrine hormone, a neurotransmitter or a neuromodulator in different organs. Besides VIP, PACAP plays an important role in the function of the photo-neuro-endocrine system.

Key words: PACAP, neuropeptide, biological effects

A hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polipeptidet, mozaikszóval PACAP-ot, új releasing faktor keresése során *Miyata és mtsai* (38) 1989-ben izolálták birka hypothalamusból, azon képessége alapján, hogy erélyesen stimulálta az adenilát-cikláz tevékenységét hypophysis mellső lebeny-sejtkultúrában. Struktúrája alapján a peptid a szekretin-családhoz tartozik, legközelebbi rokonával a vazoaktív intestinalis polipeptiddel (VIP) 67%-os szerkezeti homológiát mutat.

A PACAP génje a 18. kromoszómán, P11-es pozícióban helyezkedik el és 2681 nukleotidból áll (25). A szervezetben két, biológiailag aktív amidált formában fordul elő, kb. 90%-ban, mint 38 aminosavat tartalmazó PACAP-38 és kisebb mennyiségben mint az N-terminális 27 aminosavat tartalmazó PACAP-27 (4). A peptidek szekvenciája azonos birkában, patkányban és emberben.

PACAP-38

H-S-D-G-I-F-T-D-S-Y-S-R-Y-R-K-Q-M-A-V-K-K-Y-L-A-A-V-L-G-K-R-Y-K-Q-R-V-K-N-K-NH_2

PACAP-27

H-S-D-G-I-F-T-D-S-Y-S-R-Y-R-K-Q-M-A-V-K-K-Y-L-A-A-V-L-NH_2

Békában is csak egy aminosav-eltérés található. Az, hogy az aminosavszekvencia így konzerválódott az evolúció során, a peptid fontos élettani szerepére utal.

A PACAP előfordulása a szervezetben

Megjelenését és funkcióját tekintve, az ún. „brain-gut" peptidek közé sorolható, vagyis megtalálható nemcsak a központi és a perifériás idegrendszerben, hanem nem idegi struktúrákban is, többek között az endokrin mirigyekben és a gastrointestinalis tractus teljes hosszában (4, 27–30, 33, 36, 54, 65) *(1. táblázat).*

A PACAP előfordulása a központi idegrendszerben

A PACAP a központi idegrendszerben legnagyobb arányban a hypothalamusban mutatható ki. PACAP-immunpozitív sejteket írtak le a hypothalamus magno- és parvocellularis rendszerében egyaránt. A hypothalamusban található PACAP-pozitív idegsejtek axonjai a hypophysis hátsó lebenyében és az eminentia mediana felületes zónájában

1. táblázat: A PACAP előfordulása a szervezetben

Idegrendszer	
Központi:	hypothalamus, septum pellucidum, hippocampus, amygdala, thalamus, cerebralis cortex, cerebellum
Perifériás:	elsődleges érző neuronok, vegetatív prae- és postganglionaris neuronok
Mirigyek	
Endokrin:	hypophysis-gonadotrop sejtek, pancreas-Langerhans-szigetsejtek, mellékvese-chromaffin sejtek
Exokrin:	gyomor-parietalis sejtek
Egyéb	
Tüdő-neuroepithel sejtek	
here-spermiogenezis sejtalakjai	

végződnek (31), ahol a PACAP ürül a portalis keringésbe (11). Számos extrahypothalamicus területen, így a septumban, a hippocampusban, az amygdala centralis magjában, a thalamusban, a cerebralis cortexben (27, 28, 31) és a cerebellumban (14) is leírtak PACAP-pozitív idegelemeket.

A PACAP előfordulása a perifériás idegrendszerben

A perifériás idegrendszerben a spinalis ganglionok kis érzőidegsejtjei (24, 55), ill. a vegetatív prae- és postganglionaris neuronok tartalmaznak PACAP-ot (56). A PACAP részt vesz a zsigerek simaizomzatának (30, 54) és mirigyeinek beidegzésében (30). Az agyalapi erek, az agyszöveten belüli kisebb artériák, valamint a perifériás szervek ereinek falában is vannak PACAP-pozitív rostok (29).

A PACAP előfordulása nem idegi struktúrákban

PACAP az endokrin-mirigyekben. A hypothalamus után a PACAP a herében és a hypophysisben fordul elő legnagyobb mennyiségben (4). A humán PACAP gént emberi testis cDNS-könyvtárból klónozták, így állapították meg a gén nukleotid-szekvenciáját és a hormon dedukált aminosav-szekvenciáját (25). A hypophysis mellső lebenyében elsősorban a gonadotrop-sejtek termelik (33). A PACAP-immunreaktív sejtek a hypophysisben legnagyobb számban a mellső lebeny rostralis, ún. gonadotrop zónájában vannak. Kettős festést alkalmazva a PACAP-immunreaktivitás sok esetben LH-, ill. FSH-immunreaktivitással kolokalizál.

A PACAP a mellékvese chromaffin-sejtjeiben is kimutatható (70), ahol a tirozin-hidroxiláz aktivitását serkenti (20). Jelen van a pancreas Langerhans-szigetsejtjeiben is, ahol PAC1-receptoron keresztül stimulálja a béta-sejtekből a glükóz-függő inzulinfelszabadulást (70).

PACAP az exokrin-mirigyekben. A PACAP részt vesz exokrin-mirigyek, például a nyálmirigyek, a bélhám beidegzésében (54). A pancreasban mind az exokrin-mirigyek, mind a Langerhans-szigetek körül PACAP-immunpozitív rostok figyelhetők meg (30).

Immunhisztokémiai vizsgálatainkban intenzív PACAP-pozitivitást észleltünk, különböző speciesek gyomrának parietalis sejtjeiben az intracelluláris járatrendszerhez asszociálva (64).

PACAP a parenchymás szervekben. A parenchymás szervekben: a szívben, a tüdőben, a májban, a vesében és a nyirokszervekben (thymusban, lépben) található PACAP valószínűleg nagyrészt, de nem kizárólag az idegelemekből származik. *Uddman és mtsai* (61) például a tüdő, ún. neuroepithel sejtjeiben találtak PACAP-immunpozitivitást.

PACAP-receptorok a szervezetben

A PACAP hatását a szervezetben specifikus receptorok közvetítik. A receptornak hét transzmembrán karja van és egy intracelluláris G-proteint kötő domén található rajta. A receptor szerkezete hasonló más, a szekretin-családba tartozó peptidek receptorához: 47%-ban hasonlít a szekretin, míg 38%-ban a glükagon-receptorhoz. A jelenlegi hivatalos álláspont szerint a PACAP-nak három receptora van (19), amelyek affinitása a PACAP-hoz és a VIP-hez különböző.

A PAC1 két–három nagyságrenddel nagyobb affinitást mutat a PACAP-hoz, mint a VIP-hez. Hat variánsa ismert. Ezek különböző affinitást mutatnak a PACAP-27 és a PACAP-38 iránt, amely a receptor-altípusok 3. intracelluláris hurkának különböző szerkezetéből adódik (50). A VPAC1 a PACAP-ot és a VIP-et azonos affinitással köti. Valójában a VPAC1 azonos a klasszikus VIP-receptorral (63). A VPAC2-receptoron a PACAP a VIP-pel és a helodermin osztozik (2, 63).

A PACAP-receptorok eloszlása függ a receptortípustól. PAC1-receptort lehet kimutatni az agyban, a gerincvelőben, az adenohypophysisben, a mellékvese-velőben és a herében. A VPAC1-receptor a központi idegrendszer mellett megtalálható a tüdőben, a májban, a lépben, a thymusban, az ovariumban és a gastrointestinalis tractusban (15).

A humán PAC1-receptort kódoló gén a 7. kromoszóma található 14-es és 15-ös pozícióban (21, 45).

PACAP és a second messenger mechanizmusok

A PACAP-receptorok G-proteinhez kötött hatásmechanizmussal működnek. A PAC1 a Gs-proteinen keresztül GTP-dependens adenilát-ciklázt aktivál és így növeli az intracelluláris cAMP-szintet, vagy Gq-proteint aktiválva a foszfolipáz C rendszeren keresztül növeli az intracelluláris Ca^{2+}-szintet. Ez történhet azáltal, hogy az intracelluláris raktárakat üríti ki IP3 közvetítésével, ez egy gyors Ca^{2+}-mobilizáció, vagy a sejtmembrán csatornái nyílnak meg IP4 és DAG közvetítésével, amely egy lassúbb mechanizmus (45, 47, 48).

A PVR3 (legújabb nómenklatúra szerint VPAC2) egy Ca^{2+}-dependens intracelluláris Ca^{2+}-ion-szintet növelő folyamatot aktivál, amely feltehetőleg nem a foszfolipáz C kaszkádot veszi igénybe (49).

A PACAP biológiai hatásai

Hypophysiotrop hormon

A PACAP eleget tesz a hypophysiotrop hormonokkal szemben támasztott klasszikus követelményeknek:

1. PACAP-immunpozitív rostok végződnek az eminentia mediana zona externájában található portalis kapillárisok körül (27, 28).

2. A PACAP kimutatható a portalis keringésben, ahol nagyobb koncentrációban van jelen, mint a szisztémás keringésben (11).

3. Specifikus receptorai vannak a hypophysis mellső lebenyében (15, 66).

4. Befolyásolja az adenohypophysis-sejtek egy részének működését.

A PACAP direkt és indirekt módon képes befolyásolni az adenohypophysis sejtjeinek aktivitását. Direkt módon serkenti az adenilát-cikláz tevékenységét és cAMP-akkumulációt idéz elő, valamint stimulálja a foszfolipáz C aktivitását és emeli az intracelluláris Ca^{2+}-koncentrációt (68). Az adenophypophysis valamennyi sejttípusa rendelkezik specifikus PACAP-receptorral. Mindhárom receptor megtalálható a mellső lebenyben, de legnagyobb mennyiségben a PAC1. Alacsonyabb rendű állatokban a PACAP valószínűleg growth hormone releasing hormonként funkcionál. Emlős állatok és ember hypophysisében nem tekinthető erős secretagog hatásúnak. Patkány mellső lebeny-sejtkultúrában szuperfúziós rendszerben képes GH-, PRL-, ACTH- és LH-felszabadulást eredményezni (38). *In vivo* bizonyos körülmények között serkenti az LH-, GH- és PRL-termelősejtek aktivitását. A gonadotrop sejtvonalon a PACAP potenciálja a GnRH hatását (9), míg a somatotrop sejteken a GHRH és a PACAP között additív hatást írtak le (16). A PACAP dózisdependens módon serkenti a hormont nem szekretáló folliculo-stellate sejtek interleukin-6-termelését (59). PACAP-kezelés hatására a folliculo-stellate sejtek dendritszerű nyúlványokat növesztenek, amelyeken keresztül szoros kontaktusba kerülhetnek az adenohypophysis hormontermelő sejtjeivel és befolyásolhatják azok aktivitását parakrin módon. Az interleukin-6 serkenti a GH-, PRL-, FSH- és LH-elválasztást, valamint befolyásolja a sejtek növekedését (59).

Neurotranszmitter és neuromodulátor az idegrendszerben

Az érző ganglionok kis idegsejtjeiben lévő PACAP valószínűleg befolyásolja a gerincvelői reflex apparátust. Erre utal az a kísérlet, hogy intrathecalisan adott PACAP a spinalis nociceptiv ingerre adott reflexválaszt hosszan tartóan elnyomta (55, 72). A PACAP hippocampusba adott mikroinjekciója növelte az acetilkolin-felszabadulást mikrodialízis módszerrel vizsgálva (37). Ezt a hatást valószínűleg praesynapticusan fejti ki. *In vitro* a PACAP növelte a tirozin-hidroxiláz aktivitását hypothalamicus szeletben (3).

PACAP-immunreaktivitást leírtak a retinohypothalamicus tractusban (17, 34), ahol glutamát-immunreaktivitással kolokalizál (18). A pálya PACAP-tartalmú rostjai a nucleus suprachiasmaticus idegsejtjeivel synaptizálnak. Ez a mag fénymennyiség-változások hatását közvetíti az endokrin hypothalamus és a hypophysis felé (26).

Szerepe a só–víz háztartásban

Patkányban sóterhelés után a hypothalamus magnocellularis sejtcsoportjaiban (supraopticus, paraventricularis, commissura anterior magja) a PACAP-immunpozitivitás intenzitása nő. Az itt termelődő PACAP a tractus supraoptico-paraventriculo-hypophysealison keresztül, áthaladva az eminentia mediana zona internáján, a hypophysis hátsó lebenyébe jut. A PACAP-immunreaktivitás részleges kolokalizációt mutat arginin-vasopressin- (57) és oxitocin-immunreaktivitással (31). Intracerebroventricularisan beadott PACAP serkenti a hypophysis hátsó lebenyből az arginin-vasopressin-release-t, tehát antidiuretikus hatású (44).

2. táblázat: A PACAP biológiai hatásai

1. Hypophysiotrop hormon
2. Neurotranszmitter és neuromodulátor az idegrendszerben (spinalis nociceptiv reflex, photo-neuro-endokrin rendszer)
3. Hátsólebeny-hormon (szerepe a só–víz háztartásban: antidiuretikus)
4. Cardiovascularis hatású (csökkenti a vérnyomást és a pulzusszámot, lokálisan vazodilatációt okoz)
5. Gastrointestinalis hatások (simaizomzat: relaxáció, mirigyek: hat a sósav-, pepszin-, klorid-, bikarbonát-, amiláz- és inzulinszekrécióra)
6. Hatásai a reproduktív rendszerben (szerepe lehet a spermiogenesisben, a pubertás kialakulásában, az ovulációban, az ovarium hormontermelésében, a tubamotilitásra hatva a megtermékenyítésben)
7. Neuroprotektív hatású (idegrendszeri differenciálódás, apoptosis, regeneráció)
8. Neuro-immuno-endokrin vonatkozások (kimutatható immunsejteken, serkenti a folliculostellate sejtek interleukin-6-termelését)

Szerepe a gastrointestinalis rendszer motilitásának és szekréciós tevékenységének szabályozásában

A PACAP-immunreaktív anyag mennyisége nagyobb az emésztőtraktus proximalis, mint distalis részében (4). A gastrointestinalis tractusban a PACAP elsősorban az enteralis idegrendszerben, a simaizomzatot és mirigyeket beidegző lokális ganglionokban fordul elő: PACAP-pozitív idegsejtek és dús rosthálózat mutatható ki a plexus myentericusban és submucosusban (54). A PACAP beidegzi a nyálmirigyeket és PACAP-pozitív idegrostok mutathatók ki a duodenum Brunner-mirigyei, valamint a pancreas exokrin és endokrin mirigyei körül (30).

Az utóbbi években sok adat gyűlt össze a PACAP emésztőrendszerben játszott élettani szerepére vonatkozóan. Befolyásolja a bélmotilitást: a bélfali idegelemekben non-adrenerg, non-kolinerg gátló neurotranszmitterként, a PAC1 típusú receptoron hatva simaizom-relaxációt eredményez (41). Serkenti a bélben a klorid- (8) és bikarbonát-szekréciót (58).

A beadás helyétől és dózisától függő módon hat a gyomorszekrécióra. Intracerebroventricularisan adva dózisfüggő módon serkenti a gyomor sósav- és pepszin-elválasztását, mely hatását a vagotomia kivédi (46). Éber állatokban intravénásan adott PACAP dózisfüggően gátolja a bazális és stimulált gyomorsósav-szekréciót (42, 43). Feltehetően ezt a hatását enteroendokrin sejteken keresztül fejti ki. Szomatosztatint termelő D-sejteken és hisztamint szekretáló enterochromaffin-like (ECL) sejteken írtak le PACAP-receptorokat. Izolált ECL-sejtkultúrában a PACAP fokozza a hisztamin-kibocsátást, valamint PACAP és antiszomatosztatin szérum együttes adása serkenti a savszekréciót (71). A PACAP trophicus hatására utal, hogy befolyásolja az ECL-sejtek proliferációját (35).

A PACAP a pancreasban serkenti az amilázszekréciót (40) és a glükózfüggő inzulin-felszabadulást (70).

Cardiovascularis hatásai

A PACAP patkányban intravénás (1), illetőleg emberben intraarterialis (67) adásakor kis dózisban vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg, míg nagyobb dózisban adva a hatás bifázisos jellegű volt: átmeneti hypotensio és tachycardia után hypertensiót és bradycardiát okozott (22). Intracerebroventricularis adás enyhe vérnyomásemelkedést eredményez. A PACAP intracerebralis mikroinjekciója az agyi vérátfolyást növeli (62). Lokálisan vazodilatációt idéz elő, intradermalisan hyperaemiát és oedemát okoz (67).

Szerepe a reproduktív rendszer működésében

Radioimmunassay vizsgálatok arra utalnak, hogy a hypothalamus után a testisben van a legnagyobb mennyiségben PACAP. A fejlődő spermiumokban mind a PACAP-ot, mind a PACAP mRNS-ét leírták, míg a Sertoli-sejteken PACAP-receptorokat mutattak ki (51).

Patkányban a tüszőrepedést megelőző napon, a prooestrus napján az ún. kritikus periódus előtt intracerebroventricularisan adva meggátolja az LH-csúcs kialakulását és blokkolja az ovulációt LHRH-ra ható más hypothalamicus factorok közvetítésével (23, 32). Nőstény patkánynak újszülöttkorban adagolva késlelteti a pubertást (34). A női nemi szervekben a PACAP a vascularis és nonvascularis (tuba uterina) simaizomzat beidegzésében vesz részt (12, 13). A PACAP és a PAC1-receptor a petefészek granulosa sejtjein expresszálódik (52). Granulosa-sejtkultúrában a PACAP stimulálja a szteroidogenezist (73) és progeszteron-release-t idéz elő mellékveséből (7).

Szerepe az idegrendszeri differenciálódásban, neuroprotektív hatás

Az embrionális fejlődés során nanomoláris koncentrációban gátolja a szenzoros és motoneuronok apoptosisát (5). Sejtkultúrában stimulálja a neuroblastok proliferációját és differenciálódását, serkenti a neuritogenesist (10). A PACAP kivédi az idegsejtek különböző ágensek (HIV gp 120-as tokfehérjéje, ischaemia vagy glutamát) által előidézett pusztulását (5, 6, 39). Nemcsak intrathecalisan, hanem intravénásan is hatékony, mivel, hacsak kis százalékban is, de képes átlépni a vér–agygáton (6).

Szerepe neuro-immuno-endokrin folyamatokban

PACAP-receptor kimutatható a lymphocytákon. Monocytákban és macrophagokban a PACAP stimulálja az adenilát-cikláz aktivitását. Gátolja a konkavalin-A indukálta splenocyta-proliferációt (60). A hypophysisben serkenti a folliculo-stellate sejtek interleukin-6-termelését (59).

A PACAP klinikai alkalmazásának perspektívái

A jelenlegi kutatási eredmények elsősorban a PACAP idegrendszeri szerepének tisztázásában haladtak előre, oly mértékben, hogy a klinikai alkalmazás gondolata már felmerülhessen. A PACAP neuroprotektív és neuroproliferatív hatása, különös tekintettel arra, hogy a peptid, bár kis mennyiségben, de képes átjutni a vér-agy gáton, felhasználható lehet idegrendszeri traumák, vírusinfekciók (HIV) és stroke esetén.

Lokális parakrin hatásai az egyes szervekben egyelőre inkább kísérleti jelentőségűek, de trophicus hatása (például a gyomor ECL-sejtjeire) felveti, hogy más neuropeptidekhez hasonlóan szerepe lehet a regenerációban (például hámpótlás és ulcusgyógyulás), ill. a karcinogenezisben is.

A munka a Semmelweis Egyetem Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézetben készült az ETT 165/99 kutatási támogatás segítségével.

IRODALOM: 1. *Absood, A., Chen, D., Wang, Z. Y. és mtsa:* Vascular effect of PACAP: a comparison with VIP. Regul. Pept., 1992, *40*, 323–329. – 2. *Adamou, J. E., Aiyar, N., van Horn, S. és mtsa:* Cloning and functional characterization of the human VIP 2 receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, *209*, 385–392. – 3. *Arbogast, L. A., Voogt, J. L.:* Pituitary adanylate cyclase activating polypeptide (PACAP) increases prolactin release and tuberoinfundibular dopaminerg neuronal activity. Brain. Res., 1994, *655*, 17–24. – 4. *Arimura, A., Somogyvári-Vígh, A., Miyata, A. és mtsai:* Tissue distribution of PACAP determined by RIA: Highly abundant in the rat brain and testes. Endocrinology, 1991, *129*, 2778–2789. – 5. *Arimura, A., Somogyvári-Vígh, A., Weill, C. és mtsai:* PACAP functions as a neurotrophic factor. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1994, *739*, 228–243. – 6. *Banks, W. A., Uchida, D., Arimura, A. és mtsai:* Transport of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide across the blood-brain barrier and prevention of ischaemia-induced death of hippocampal neurons. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1996, *805*, 270–277. – 7. *Baranowska, B., Wasilewska-Dziubinska, E., Radzikowska, M. és mtsai:* Effect of PACAP and VIP on adrenal progesterone release. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1996, *805*, 628–633. – 8. *Cox, H. M.:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptides, PACAP-27 and PACAP-38: stimulators of electrogenic ion secretion in the rat small intestine. Br. J. Pharm., 1992, *106*, 498–502. – 9. *Culler, M. D., Paschall, S. C.:* Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) potentiates the gonadotropin releasing activity of luteinizing hormone-releasing hormone. Endocrinol., 1991, *129*, 2260–2262. – 10. *Deutsch, P. J., Sun, Y.:* The 38-amino acid form of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide stimulates dual signaling cascades in P12 cells and promotes neurite outgrowth. J. Biol. Chem., 1992, *267*, 5108–5113. – 11. *Dow, R. C., Bennie, J., Fink, J.:* PACAP-38 is released into hypophysial portal blood in the normal male and female rat. J. Endocrinol., 1994, *142*, 1–4. – 12. *Fahrenkrug, J., Steenstrup, B. R., Hannibal, J. és mtsai:* Role of PACAP in the female reproductive organs. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1996, *805*, 394–407. – 13. *Fahrenkrug, J., Hannibal, J.:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide innervation of the rat female reproductive tract and associated paracervical ganglia. Effect of capsaicin. Neurosci., 1996, *73*, 1049–1060. – 14. *Gonzalez, B. J., Basille, M., Mei, Y. A. és mtsai:* Ontogeny of PACAP and PACAP receptors in the rat brain: role of PACAP in the cerebellum during development. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1996, *805*, 302–313. – 15. *Gottschall, P. E., Tatsuno, I., Miyata, A. és mtsa:* Characterization and distribution of binding sites for the hypothalamic peptide, PACAP. Endocrinol., 1990, *127*, 272–277. – 16. *Goth, M. I., Lyons, C. E., Canny, B. J. és mtsa:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, growth hormone (GH)-releasing peptide and GH-releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. Endocrinol., 1992, *130*, 939–944. – 17. *Hannibal, J., Fahrenkrug, J., Larsen, P. J. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: A potential daytime regulator of the biological clock. Regul. Pept., 1997, *71*, 112. – 18. *Hannibal, J., Ottersen, O. P., Moller, M. és mtsa:* PACAP and glutamate are co-stored in retinal ganglion cells and nerve terminals in the suprachiasmatic nucleus of the rat. Regul. Pept., 1999, *83*, 48 (abstr.). – 19. *Harmar, A. J., Arimura, A., Gozes, I. és mtsai:* International Union of Pharmacology. XVIII. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. Phar-

macological. Rev., 1998, *50,* 265–270. – 20. *Haycock, J. W.:* Short- and long-term regulation of tyrosine hydroxylase in chromaffin cells by VIP and PACAP. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1996, *805,* 219–230. – 21. *Hosoya, M., Onda, H., Ogi, K. és mtsai:* Molecular cloning and functional expression of rat cDNAs encoding the receptor for PACAP. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, *194,* 133–143. – 22. *Ishizuka, Y., Kashimoto, K., Mochizuki, T. és mtsai:* Cardiovascular and respiratory actions of PACAP. Regul. Pept., 1992, *40,* 29–39. – 23. *Kántor, O., Molnár, J., Arimura, A. és mtsa:* PACAP-38 and PACAP-27 administered intracerebroventricularly have an opposite effect on LH secretion. Pept., 2000, *21,* 817–820. – 24. *Kausz, M., Köves, K., Arimura, A.:* Distribution and somatotopical localization of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the trigeminal ganglion. Anat. Anz. Suppl., 1994, *176,* 195. – 25. *Kimura, C., Ohkubo, S., Ogi, K. és mtsai:* A novel peptide wich stimulates adenylate cyclase: molecular cloning and characterization of the ovine and human cDNAs. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, *166,* 81–89. – 26. *Klein, D. C., Moore, R. Y., Reppert, S. M. (szerk.):* Suprachiasmatic nucleus. The mind's clock. Oxford University Press, New York, Oxford, 1991, 51–76. old. – 27. *Köves, K., Arimura, A., Vígh, S. és mtsai:* Immunohistochemical demonstration of a novel peptide, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, in the ovine hypothalamus. Endocrinol., 1990, *127,* 264–271. – 28. *Köves, K., Arimura, A., Görcs, T. J. és mtsa:* Comparative distribution of immunoreactive pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide in rat forebrain. Neuroendocrinol., 1991, *54,* 159–169. – 29. *Köves, K., Vígh, S., Somogyvári-Vígh, A. és mtsai:* Immunocytochemical demonstration of PACAP immunoreactivity in the peripheral nervous system. Regul. Pept., 1992, *37,* 329. – 30. *Köves, K., Arimura, A., Vígh, S. és mtsai:* Immunohistochemical localization of PACAP in the ovine digestive system. Pept., 1993, *14,* 449–455. – 31. *Köves, K., Görcs, T. J., Kausz, M. és mtsa:* Present status of knowledge about the distribution and colocalization of PACAP in the forebrain. Act. Biol., 1994, *45,* 297–321. – 32. *Köves, K., Molnár, J., Kántor, O. és mtsai:* PACAP participates in the regulation of the hormonal events preceeding the ovulation. Act. Biol. Sci. Hung., 1996, *47,* 239–249. – 33. *Köves, K., Kántor, O., Scammell, J. G. és mtsa:* PACAP colocalizes with luteinizing and follicle-stimulating hormone immunoreactivities in the anterior lobe of the pituitary gland. Pept., 1998, *19,* 1069–1072. – 34. *Köves, K., Molnár, J., Kántor, O. és mtsai:* Role of PACAP in the regulation of gonadotroph hormone secretion during ontogenesis. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1998, *865,* 590–594. – 35. *Lauffer, J. M., Modlin, I. M., Hinoue, T. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide modulates gastric enterochromaffin-like cell proliferation in rats. Gastroenterol., 1999, *116,* 623–635. – 36. *Masuo, Y., Suzuki, N., Matsumoto, H. és mtsai:* Regional distribution of (PACAP) in the rat central nervous system as determined by sandwich-enzyme immunoassay. Brain. Res., 1993, *602,* 57–63. – 37. *Masuo, Y., Matsumoto, Y., Tokito, F. és mtsai:* Effects of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on the spontaneous release of acetylcholine from the rat hippocampus by brain microdialysis. Brain. Res., 1993, *611,* 207–215. – 38. *Miyata, A., Arimura, A., Dahl, R. R. és mtsai:* Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in the pituitary cells. BBRC., 1989, *164,* 567–574. – 39. *Morio, H., Tatsuno, I, Hirai, A. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase- activating polypeptide protects rat-cultured cortical neurons from glutamate-induced cytotoxicity Brain. Res., 1996, *741,* 82–88. – 40. *Müngan, Z., Ertan, A., Hammer, R. és mtsa:* Effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on rat pancreatic exocrine secretion. Pept., 1991, *12,* 559–562. – 41. *Müngan, Z., Arimura, A., Ertan, A. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide relaxes rat gastrointestinal smooth muscle. Scand. J. Gastroenterol., 1992, *27,* 375–380. – 42. *Müngan, Z., Ozmen, V., Ertan, A. és mtsa:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-27 (PACAP-27) inhibits pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in conscious rats. Regul. Pept., 1992, *38,* 199–206. – 43. *Müngan, Z., Hammer, R. A., Akarca, U. S. és mtsai:* Effect of PACAP on gastric acid secretion in rats. Pept., 1995, *16,* 1051–1056. – 44. *Murase, T., Kondo, K., Otake, K. és mtsa:* PACAP stimulates arginin vasopressin release in conscious rats. Neuroendocrinol., 1993, *57,* 1092–1096. – 45. *Ogi, K., Miyamoto, Y., Masuda, Y. és mtsai:* Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human PACAP receptor. Bioch. Biophys. Res. Commun., 1993, *196,* 1511–1521. – 46. *Ozawa, M., Aono, M., Mizuta, K. és mtsai:* Central administration of PACAP stimulates gastric secretion mediated through the vagal pathway in anesthetized rats. Dig. Dis. Sci., 1997, *42,* 2552–2559. – 47. *Pisegna, J. R., Wank, S. A.:* Molecular cloning and functional expression of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type I receptor. Procl. Nat. Acad. Sci. USA, 1993, *90,* 6345–6349. – 48. *Pisegna, J. R., Wank, S. A.:* Cloning and characterization of the signal transduction of four splice variants of the human pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor: Evidence for dual coupling to adenylate cyclase and phospholipase. C. J. Biol. Chem., 1996, *271,* 17267–17274. – 49. *Rawlings, S. R., Demaurex, N., Schlegel, W.:* PACAP increases $(Ca^{2+})i$ in rat gonadotrophs through an inositol triphosphate-dependent mechanism. J. Biol. Chem., 1994, *269,* 5680–5686. – 50. *Rawlings, S. R., Hezareh, M.:* PACAP and PACAP/VIP receptors: Actions on the anterior pituitary gland. Endocr. Rev., 1996, *17,* 4–29. – 51. *Shioda, S., Legradi, G., Leung, W. C. és mtsai:* Localization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its messenger ribonucleic acid in the rat testis by light and electron microscopic immunocytochemistry and in situ hybridization. Endocrinol., 1994, *135,* 818–825. – 52. *Shioda, S., Nakai, Y., Nakajo, S. és mtsai:* Localization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its type I receptors in the rat ovary: immunohistochemistry and in situ hibridization. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1996, *805,* 677–683. – 53. *Shioda, S., Ozawa, H., Dohi, K. és mtsai:* PACAP protects hippocampal neurons against apoptosis: involvement of JNK/SAPK signaling pathway. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1998, *865,* 111–117. – 54. *Sundler, F., Ekblad, E. A., Absood, R. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: a novel vasoactive intestinal polypeptide-like neuropeptide in the gut. Neurosci., 1992, *46,* 439–454. – 55. *Sundler, F., Zhang, Y. Z., Moller, K. és mtsai:* PACAP is expressed in sensory neurons and suppresses spinal nociceptive reflexes. International Symposium on VIP, PACAP and related peptides Edited G. Rosselin World Scientific, 1994, 304–309. old. – 56. *Sundler, F., Ekblad, E., Hannibal, J. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating peptide in sensory and autonomic ganglia: localization and regulation. Ann. N. Y. Acad. Sci. USA, 1996, *805,* 410–428. – 57. *Takahashi, K., Totsune, K., Murakami, O. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)-like immunoreactivity in human hypothalamus: co-localization with arginine vasopressin. Regul. Pept., 1994, *50,* 267–275. – 58. *Takeutchi, K., Yagi, K., Kitamura, M. és mtsa:* Stimulatory effect of PACAP on gastroduodenal bicarbonate secretion in rats. J. Physiol. Paris., 1997, *91,* 229–234. – 59. *Tatsuno, I., Somogyvári-Vígh, A., Mizuno, K. és mtsai:* Neuropeptide regulation of IL-6 production from the pituitary: stimulation PACAP and CGRP. Endocrinol., 1991, *129,* 1797–1804. – 60. *Tatsuno, I., Gottschall, P. E., Arimura, A.:* Inhibition of mitogen stimulated proliferation of murine splenocytes by a novel neuropeptide pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: a comparative study with vasoactive intestinal polypeptide. Endocrinol., 1991, *128,* 728–734. – 61. *Uddman, R., Luts, A., Arimura, A. és mtsa:* Pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP), a new vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-like peptide in the respiratory tract. Cell. Tissue Res., 1991, *265,* 197–201. – 62. *Uddman, R., Goadsby, P. J., Jansen, I. és mtsa:* PACAP a VIP-like peptide: immunohistochemical localization and effect upon cat pial arteries and cerebral blood flow. J. Cereb. Blood. Flow. Metab., 1993, *13,* 291–297. – 63. *Usdin, T. B., Bonner, T. I., Mezey, E.:* Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. Endocrinol., 1994, *135,* 2662–2680. – 64. *Vincze, É., Kántor, O., Kiss, A. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is present in human and cat gastric glands. Pept., 1999, *20,* 937–941. – 65. *Vígh, S., Arimura, A., Köves, K. és mtsai:* Immunohistochemical demonstration of a novel neuropeptide, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), in human and primate hypothalamus. Pept., 1991, *12,* 113–118. – 66. *Vígh, S., Arimura, A., Gottschall, P. E. és mtsai:* Cytochemical characterization of

anterior pituitary target cells for neuropeptide pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), using biotinylated ligands. Peptides., 1993, *14*, 59–65. – 67. *Warren, J. B., Cockcroft, J. R., Larkin, S. W. és mtsai:* PACAP is a potent vasodilatator in humans. J. Cardiovasc. Pharm., 1992, *20*, 83–87. – 68. *Yada, T., Vígh, S., Arimura, A.:* PACAP increases cytosolic free calcium concentration in folliculo-stellate cells and somatotrops of rat pituitary. Pept., 1993, *14*, 235–239. – 69. *Yada, T., Sakurada, M., Ihada, K. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide is an extraordinarily potent intra-pancreatic regulator of insulin secretion from islet beta-cells. J. Biol. Chem., 1994, *269*, 1290–1293. – 70. *Yada, T., Sakurada, M., Nakata, M. és mtsai:* Current status of PACAP as a regulator of insulin secretion in pancreatic islets. Ann. Acad. Sci., 1996, *805*, 329–341. – 71. *Zeng, N., Kang, T., Lyu, R. M. és mtsai:* The pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor (PAC1-R) is expressed on gastric ECL cells: evidence by immunocytochemistry and RT-PCR. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1998, *865*, 147–156. – 72. *Zhang, Y. B., Sjölund, B., Moller, K. és mtsai:* Pituitary adenylate cyclase activating peptide produces a marked and long-lasting depression of a C-fibre-evoked flexion reflex. Neurosci., 1996, *57*, 733–737. – 73. *Zhong, Y., Kasson, B. G.:* Pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide stimulates steroidogenesis and adenosine 3',5'-monophosphate accumulation in cultured rat granulosa cells. Endocrinol., 1994, *135*, 207–213.

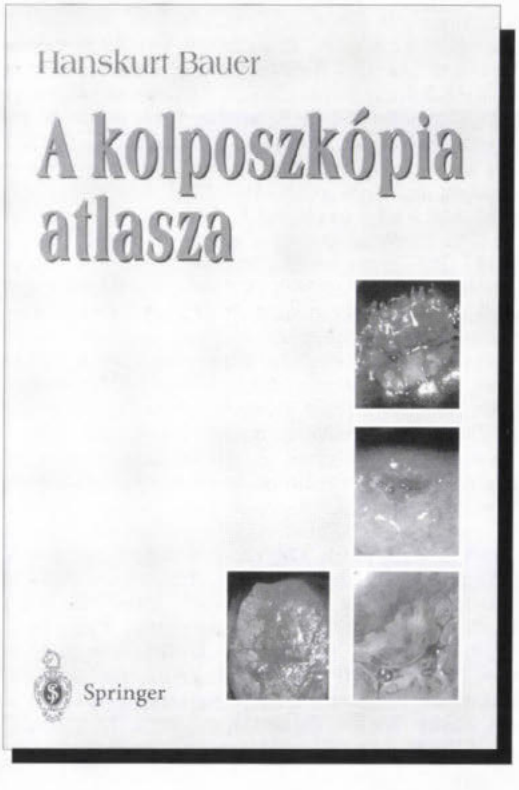
(Vincze Éva dr., *Budapest*, Pf. 95. 1450)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Aki mind többet tud egyre kevesebbről, majd végül mindent tud a semmiről, az a specialista".

KÖNYVAJÁNLAT

Springer
TUDOMÁNYOS KIADÓ



A kolposzkópia világszerte elterjedt, alkalmazása a Papanicolaou-féle citológiával együtt a rutin nőgyógyászati vizsgálat részét képezi. A portio és a cervix uteri daganatos betegségeinek korai felismerésében játszott jelentős szerepe ma már vitathatatlan. A kolposzkópia értékelése csak hosszas gyakorlás és tapasztalat útján sajátítható el.

A nemzetközi szaktekintély készítette atlasz a Schattauer Kiadó egyik legsikeresebb kötete, amely már öt kiadást ért meg. A 187 tematikusan csoportosított kép és az ezekhez kapcsolódó rövid magyarázatok segítségével az olvasó megismerkedhet a kolposzkópos diagnosztika elméletével, gyakorlatával és az esetlegesen felmerülő differenciáldiagnosztikai problémákkal.

A kötet nélkülözhetetlen mind a kolposzkópiát tanulók, mind a módszert önállóan végző orvosok számára, ezért valamennyi, nőgyógyászattal és nőgyógyászati onkológiával foglalkozó szakember figyelmébe ajánljuk.

Springer Tudományos Kiadó, 1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Könyvárusítás hétfőtől csütörtökig 9-től 17, pénteken 15 óráig
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 266-0958, *fax*: 266-4775.
E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Összefüggés a daganatos és az alkohollal kapcsolatos halálozás között egy bácskai községben*

Péter Árpád dr.

„Iatrika" Eü. Bt., Felsőszentiván

A bácskai községben, Felsőszentivánon egyedüli körzeti, majd háziorvosként tevékenykedő, addigra az orvosi statisztikában és alkohol-epidemiológiában jártasságra szert tett szerző, odakerülése első teljes naptári évének, 1987-nek kezdetétől módszeresen gyűjti és folyamatosan publikálja a község (praxis) morbiditási és mortalitási adatait. Az 1987. január 1-jén 2158-as, 1999. december 31-én 2042-es lakosságszámú, mind az ország, mind a megyenépességnél lényegesen elöregedettebb mezőgazdasági település lakossága körében a 13 év alatt bekövetkezett halálozást egy évenkénti csoportosítású, minden releváns információt magában foglaló, külön regiszterben rögzítette. A megfigyelési időszakban 503 felsőszentiváni lakos hunyt el. E „tisztított" szám alapján az évenkénti halálesetek átlagos száma 38,6-nak, az évente 1000 lakosra jutó halálesetek száma az országos mutatót több ezrelékkel meghaladónak adódott. Az elhunytak közül 278 (55,3%) volt férfi és 225 (44,7%) nő. A rosszindulatú daganatos megbetegedésben elhalálozott 118 fő az összhalálozás 23,5%-át tette ki. A daganatos halálozás 67,7%-át (80 eset) a férfiak, 32,3%-át (38 eset) a nők tették ki. A primer elváltozás szerinti lokalizáció tekintetében kiemelkedő elsőséget az emésztőszervek rosszindulatú daganatai (BNO 10 C15–C26) mutatnak. Alkohollal kapcsolatos halálként 180 eset (az összhalálozás 35,8%-a) került számbavételezésre. Ezen esetek 50%-ában (90 esetben) „az alkoholistákra különösen jellemző halálokok" valamelyike bizonyult letálisnak; daganat mint vezető halálok 43 esetben (23,9%) fordult elő. A daganatos halálozás alkohollal kapcsolatos hányada férfiak esetében 50, a nők körében csupán 7,9%-osnak mutatkozott. A száj- és garatüreg daganatai kizárólag férfiak körében és alkoholfüggőség talaján bizonyultak életet kioltónak. A legfőbb epidemiológiai következtetés, hogy a daganatos betegségek megelőzésének, különösen pedig bizonyos lokalizációjú daganatok mint halálokok kiküszöbölésének egyik kulcskérdése az alkoholabúzus visszaszorítása.

Kulcsszavak: a halálozás kockázati tényezői, alkohollal kapcsolatos halálozás, daganatos halálozás, alkohollal kapcsolatos daganatos halálozás, esetfelkutatás faluközösségben, Közép-Európa, megelőzés

Relationship between the cancer mortality and the alcohol-related mortality in a Southern Hungarian village. The author, who had former practical experience in the research-field of the medical statistics and alcohol-epidemiology, has collected the data of the total, and the cause-specific mortality continuously in the village where he has worked as the single GP from December 1986 to 1999. The village is located in the Great Hungarian Plain. It is an agricultural community, currently with population of 2042 inhabitants. The longevity in the village was above the national average. Total mortality and cause specific mortality in the village were calculated between January 1, 1987 and December 31, 1999. During the period, 503 people died. From these 278 (55.3%) were male, and 225 (44.7%) were female. 118 deaths, 23.5% of all deaths in the village were cancer-related. 67.7% (80 cases) of these were among males, and 32.3% (38 cases) among females. 40.7% (48 cases) of cancer-related deaths were attributable to gastrointestinal-tract cancers (ICD 10 C15–C26). The proportion of deaths which were directly or indirectly alcohol-related was 35.8% (180 cases) of the total mortality. In 50% (90 causes) of these deaths, the cause of death was one of the „especially characteristic death's cause of alcoholics". Proportion of alcohol-related-mortality attributable to cancer-related causes was high as 23.9% (43 cases); and vice versa: proportion of cancer-mortality attributable to alcohol-related causes was 36.4% (50% among males, and only 7.9% among females). Cancers of the cavity of mouth and pharynx as cause of death (6 cases) occured only among alcohol-addicted males. The most important epidemiological conclusion is that the prevention of alcoholism/alcohol abuse is one of the most promising way for the prevention of (certain) cancers, too.

Key words: mortality risk-factors, alcohol-related mortality, cancer-mortality; deaths from alcohol-related cancers, case-history of one rural community, Central Europe, prevention

Korunkban mind a daganatos betegségek (9), mind az alkohollal kapcsolatos egészségproblémák epidemiológiájának és epidemiológiai meghatározóinak (4–7, 12, 17, 25, 45) vizsgálata kiterjedt ágazata az epidemiológiai tudományterületnek. Az odafigyelés egyre növekvő mértékének magyarázata elsődlegesen e betegségek és egészségproblémák népegészségügyi súlyában, gyakran halálba torkolló természetében keresendő. Immár évtizedekben mérhető múltra tekintenek vissza ugyanakkor azon megfigyelések és kutatások, amelyek az *alkohol* (visszaélésszerű, ill. kóros mértékű) *fogyasztásának a daganatképződésben játszott*

* A Nemzetközi Mezőgazdasági és Faluegészségügyi Társaság 14. Kongresszusán (Pécs, 2000. május 25–27.) és a Magyar Orvosok Millenniumi Világtalálkozóján (Szeged, 2000. augusztus 16–19.) elhangzott előadások alapján készült közlemény

szerepére (22, 46) világítanak rá. E szerep egyértelműen máig nem tisztázott. Még ha bizonyos szervi lokalizációk (közte: az emlődaganatok [40]) vonatkozásában egyesek valószínűsítik is a „dózisfüggő" viszonyt - azaz: az alkoholfogyasztás mértékével lineárisan növekvő direkt összefüggést –, szakmai berkekben napjainkig inkább csak „vitatott" (9, 12) jelzővel illetik az alkoholfogyasztásnak a karcinogenezisben „önmagában" játszott szerepét és bizonyíthatónak inkább csak a dohányzás ártalmait potencírozó hatását fogadják el (például a szájüregi-, garat-, nyelőcső- és gégerák keletkezésében [9]). Míg egyes, a nemzetközi irodalomból is bőven merítő hazai szerzők (9) az alkoholfogyasztást a daganatos halálozás kb. 3%-áért teszik felelőssé, addig más (46) „epidemiológiai szempontból rendkívül jelentős"-nek írja le az alkohol „kokarcinogén hatását". Tény: az utolsó 2–3 évtizedben, napjainkig a különböző lokalizációjú malignomák egy soránál került leírásra az (abuzív-excesszív, ill. patológiás mértékű) alkoholfogyasztás, mint „számos humán daganat kialakulásában valószínűsíthetően, vagy éppen kétségtelenül szerepet játszó tényező" (4, 9, 12, 17, 20–22, 40, 46).

Egy vizsgálat, mely egy kis község halálozásának 13 év alatti alakulását teszi tárgyául, vajon e szerepet alátámasztó, netán megkérdőjelező adatokat és következtetéseket szolgáltat?

A bácskai községben, Felsőszentivánon lefolytatott vizsgálat a sokadik abban a sorban, amely vizsgálatsorozatnak mindenkori célja az „egykörzetes község" lakossága egészségállapotának, kockázati tényezőinek, megbetegedési és halálozási viszonyainak behatóbb megismerése, ill. megismertetése. Noha a megelőző vizsgálatok némelyike (31, 32, 35) konkrét adatokat szolgáltatott az „alkohollal kapcsolatos halálozás" kategóriáján belüli daganatos halálozásra nézve is, a jelenlegi az első olyan, amely a *feltárt „teljes körű" daganatos és alkohollal kapcsolatos halálozás összevetését* célozza.

A vizsgálatra olyan községben került sor, ahol – a vizsgálatot végző háziorvos reménye és hite szerint – az alkohollal kapcsolatos egészségproblémák (a vizsgálati periódus kezdetére visszamenően) *legalább olyan találati aránnyal* kerülnek kórismézésre (és osztályozásra), mint a daganatos megbetegedések (és nem az utóbbiak kárára); nyomában pedig az alkohollal kapcsolatos halálozás kategóriája legalább olyan odafigyeléssel és orvosi tárgyilagossággal kerül behatárolásra, mint a daganatos halálozás kategóriája.

A község leírását lásd a forrásmunkák némelyikében (31, 32, 35).

Módszer

A felsőszentiváni lakosok közül a vizsgálati periódusban, 1987. január 1. – 1999. december 31. között elhunytak valamennyiére kiterjedő, külön nyilvántartás készült, évenkénti bontásban. A kizárólagosan a háziorvos által vezetett, füzet formátumú, „... évi halottak" feliratozású nyilvántartás oldalain, az elhalálozás sorrendjében, más megjelöléssel kerültek bejegyzésre a körzet- (1992-től praxis) lakosság köréből elhunytak, mással az azon kívüliek (3 haláleset, mely esetekben családtagoktól, ill. általuk betekintésre átnyújtott dokumentumokból származott az információ), ismét mással a községben ápolási célból letelepedtek (más lakóhelyről a helyi Időskorúak Otthonába költözöttek) köréből elhunytak. Ez utóbbiak körében bekövetkezett halálozás (13 haláleset) nem képezte a vizsgálat tárgyát.

E folyamatosan vezetett, külön nyilvántartásban – a személyi adatokon túl – rögzítésre került az elhalálozás helye, a halottvizsgálatot végző, ill. halottvizsgálati bizonyítványt kiállító személy, ill. intézmény neve (külön tekintettel a kórboncolás, ill. rendőrorvosi boncolás eseteire), a halálhoz vezető betegségfolyamat kialakulásában szerepet játszó vagy játszható valamennyi lényeges – a halál bekövetkezte előtt és környékén a háziorvos tudomására jutott információ mint – anamnesztikus adat. Az „Előzmény" rovatban ugyancsak rögzítésre kerültek olyan fontosabb életesemények (például „5 év fogság"), jóval korábban elszenvedett súlyos megbetegedések (például „Peritonitis diffusa"), ill. a halált megelőző időszakban is fennálló kísérő-betegségek (például „Cholelithiasis"), amelyek a halálhoz vezető konkrét betegségfolyamat kialakulásában nem játszottak – orvosi megítélés szerint nem játszhattak – lényeges szerepet. A dohányos múltra a „nikotin-abusus", ill. „tabacomania" bejegyzés utalnak. Az előzményben szereplő tartós, visszaélésszerű alkoholizálásra vonatkozóan a „St. p. alc. chr.", „alcohol-abusus", „alcohol-dependencia", valamely szövődményére nézve pedig a konkrét kórisme – nem ritkán többes számban – az irányadó.

Végül bejegyzésre kerültek, BNO-kód kíséretében, a halottvizsgálati bizonyítványból átmásolt halálokok. A halálozási adatok feldolgozása során *„alkohollal kapcsolatos halál"* minősítést kapott a halál oly esetekben is, amikor a halottvizsgálati bizonyítványba bejegyzett halálokok önmagukban erről nem árulkodtak.

Míg az *„alkohollal kapcsolatos halálozás"* kategóriájába besorolás részleteit illetően a forrásmunkák némelyikében (29–32, 35) leírtakra utalunk, addig a *„daganatos halálozás"* kategóriáját illetően kiemelésre csupán az kívánkozik, hogy kórismeként az elsődleges szervi lokalizációk kerültek feldolgozásra, a megjelölés csak kis számban – azon esetekben, amikor a páciens egészségi állapota kizárta bizonyos technikai eljárások alkalmazását – alapult csupán „klinikai diagnózison"; a rosszindulatú daganat, mint halálok közelebbi megnevezése pedig a BNO 10 szerint került csoportosításra akkor is, ha az eredeti nyilvántartásban még BNO 9-beli kódot kapott.

Eredmények

A község 1987. január 1-jei lakosságszámát kor és nem szerint lásd az *1. táblázat*ban.

Ekkor mind az országos, mind a megyei átlagot 1/3-dal meghaladó volt a 60 éven felüliek részaránya, a 80 éven felüli lakosságcsoporté pedig az országos átlag duplája. Az 1999. december 31-re 2042-re csökkent lakosságú községben a vizsgálati periódusban az *elöregedés* folyamata már csak annak következtében is folytatódott, hogy a 90-es évek első felében felszámolásra került a Gyermekotthon intézménye (60 körüli fiatal, többségében kiskorú távozott); az ugyanazon objektum földszinti részén a 90-es évek második felében kialakított Időskorúak Otthonába pedig a lakók túlnyomó többsége (25 fölötti számban) más településről költözött.

1. táblázat: A község lakosságszáma 1987. január 1-én, kor és nem szerint

Kor	Összes	%	Férfi	%	Nő	%
18 év alatt	447	20,7	243	23,3	204	18,3
18-54 év	991	45,9	503	48,1	448	43,8
55-59 év	137	6,4	50	4,8	87	7,8
60-69 év	280	13,0	130	12,4	150	13,5
70-79 év	210	9,7	81	7,8	129	11,7
80 év felett	93	4,3	38	3,6	55	4,9
Összesen	2158	100,0	1045	100,0	1113	100,0

1. A megyei adatbanktól kapott adatok alapján (ill. csoportosításban).
2. A lakosság 51,6%-a nő, 48,4%-a férfi.
3. Az összlakosság 27%-ának, a nők 30,1%-ának, a férfiak 23,8%-ának az életkora meghaladja a 60 évet

A községbeli lakosoknak a vizsgálati periódusban bekövetkezett halálozását összesítve a *2. táblázat* mutatja be.

A feldolgozásra került *összes (503) haláleset 55,3%-a (278) a lakosság kisebb hányadát kitevő férfiak, 44,7%-a (225) a lakosság nagyobb hányadát kitevő nők körében* következett be.

A halálozás évenkénti megoszlását az *1. ábra* szemlélteti.

A vizsgálati periódusban a meghaltak évenkénti száma 47 és 32 között ingadozott; *évente átlagosan 38,6 haláleset következett be;* a 13 év alatti halálozás alapján az 1000 lakosra évente jutó halálozási szám, a *mortalitási ráta 18,4*-nek – azaz a 90-es években a legnagyobb halálozást hozó évre számított országos mutatót közel 3‰-kel meghaladónak – adódott. Az ábrából kitűnik még, hogy a nők halálozási görbéje, emelkedőben, mindössze 3 alkalommal metszette át a férfiak halálozási görbéjét.

Az összhalálozásból kiemelve *a daganatos halálozást* – a következő táblázatokban *„rákhalálozás"-ként jelölve* azt –, annak összesített adatait a *3. táblázat* tartalmazza, BNO 10 szerinti csoportosításban.

Rosszindulatú daganat, mint halálok a vizsgálati periódusban *118 esetben* került számbavételezésre. Mind az esetszámot (48), mind részarányát (40,7%) tekintve, kiemelkedik közülük „Az emésztőszervek rosszindulatú daganatai (BNO-10 C15–C26)"-csoport. Noha erről a táblázatból nem tájékozódhatunk, kiegészítő adatként adjuk meg, hogy e csoporton belül 25 esetben colorectalis malignoma jelentette a végzetes kórt, míg elsődleges májrák mindössze 2 ízben (további 1 alkalommal „a máj- és epehólyag rákja" megjelölést kapott az elsődleges lokalizáció). Az emésztőszervi manifesztációkat „A légző és intrathoracalis szervek rosszindulatú daganatai (BNO-10 C30–C39)" követik a sorban, mind esetszámban (22), mind gyakoriságban (18,6%). Azon irodalmi adattal összevetve, miszerint a „tüdőrák... az összes daganatos halálozás 29%-áért felelős" (9), megállapítható, hogy a községben a vizsgálati periódusban elhunytak körében az ilyen lokalizációjú daganat lényegesen ritkábban bizonyult letálisnak, mint ahogyan az várható lett volna. Külön figyelmet érdemlő „Az ajak, szájüreg és garat rosszindulatú daganatai (BNO-10 C00–C14)", mint halálokok – az emlő rosszindulatú daganataival mint halálokokkal megegyező –, mind esetszáma (6), mind gyakorisága (5,1%). Azé a daganatféleségé, mellyel az 1999-ben orvosi működésének 4. évtizedébe lépett, jelen vizsgálatot lefolytatott háziorvos működésének első felében szinte nem is találkozott.

A daganatos halálozás megoszlását kor és nem szerint lásd a *4. táblázat*ban.

A táblázatból kitűnik, hogy a vizsgálati periódusban *a község daganatos halálozása az összhalálozás 23,5%-át tette ki,* 2/3-os részesedést is meghaladó volt a férfi-túlsúly a daganatos halálozás tekintetében: *az összes ilyen halál 67,7%-a a férfiak, és csupán 32,3%-a a nők köréből adódott.* Korcsoport szerint a férfi-túlsúly a 35–59 évesek és az a fölötti korosztályúak körében szinte megegyező mértékűnek mutatkozott.

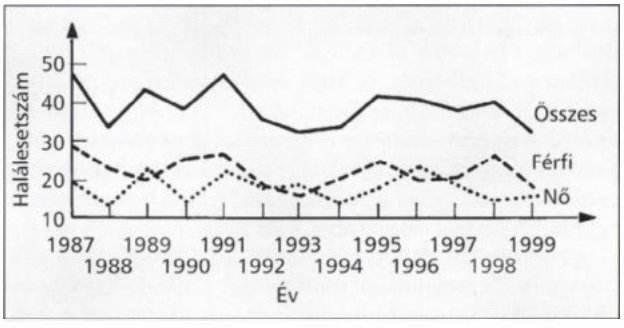
A község alkohollal kapcsolatos halálozását a vezető halálok megjelölésével az *5. táblázat* demonstrálja.

2. táblázat: A község összhalálozása kor és nem szerint 1987. január 1 és 1999. december 31. között (Százalék az összhalálozás arányában megadva)

Kor	Nem					
	férfi		nő		együtt	
	esetszám	%	esetszám	%	esetszám	%
18 év alatt	5[+]	1,0	1	0,2	6[+]	1,2
19-34 év	7	1,4	4	0,8	11	2,2
35-59 év	61	12,1	21	4,2	82	16,3
60 év felett	205	40,8	199	39,5	404	80,3
Összesen	278	55,3	225	44,7	503	100,0

[+] Ebből 2 csecsemőhalál

1. Az adatok azon halálesetektől (13 eset) tisztítottak, melyek a községben ápolási célból tartózkodtak és / vagy letelepedtek (más lakóhelyről a helyi Idősek Otthonába költöztek) körében következtek be.
2. Az adatok magukban foglalják azon haláleseteket (3 eset), amelyek bár községbeli, de nem a praxisba tartozó lakosok körében következtek be



1. ábra: A község össz- és nem szerinti halálozása évenkénti megoszlásban 1987. január 1. és 1999. december 31. között

3. táblázat: A község rákhalálozása a BNO-10 szerinti csoportosításban 1987. január 1. és 1999. december 31. között

Rosszindulatú daganat, mint halálok			Esetszám	%
I.	Az ajak, szájüreg és garat rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C00-C14)	6	5,1
II.	Az emésztőszervek roszindulatú daganatai	(BNO-10 C15-C26)	48	40,7
III.	A légző és intrathoracalis szervek rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C30-C39)	22	18,6
IV.	A mesothelialis és lágyszövetek rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C45-C49)	5	4,2
V.	Az emlő rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C50)	6	5,1
VI.	A női nemi szervek rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C51-C58)	5	4,2
VII.	A férfi nemi szervek rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C60-C63)	8	6,8
VIII.	A húgyrendszer rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C64-C68)	8	6,8
IX.	A szem, agy és központi idegrendszer egyéb részeinek rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C69-C72)	5	4,2
X.	A pajzsmirigy és egyéb endokrin mirigyek rosszindulatú daganatai	(BNO-10 C73-C75)	1	0,8
XI.	A nyirok- és vérképzőszervek és rokon szövetek rosszindulatú daganati	(BNO-10 C81-C96)	4	3,5
Együtt		(BNO-10 C00-C96)	118	100,0

4. táblázat: A község rákhalálozásának megoszlása kor és nem szerint 1987. január 1. és 1999. december 31. között (Százalék az összhalálozás arányában megadva). Összesített adatok

Kor	Férfi (%)	Nő (%)	Együtt (%)
18 év alatt	0,0	0,0	0,0
19-34 év	0,0	0,4	0,4
35-59 év	3,2	1,4	4,6
60 év felett	12,7	5,8	18,5
Összes	15,9	7,6	23,5

5. táblázat: A község alkohollal kapcsolatos halálozása a vezető halálok megjelölésével 1987. január 1. és 1999. december 31. között. Összesített adatok

Vezető halálok	Esetszám	
Rosszindulatú daganat	43	
Nyelv-, szájüregi-, garat-, nyelőcsőrák		8
Hasnyálmirigy-, máj-, gyomorrák		8
Alsó gastrointestinalis traktus rákja		6
Nyaki kötőszövet és lágyrészek daganata		1
Tüdőrák		9
Hólyagrák		4
Petefészekrák		1
Dülmirigyrák		1
Gégerák		1
Gátor rosszindulatú daganata		1
Agy rosszindulatú daganata		1
Méhnyakrák		1
Non-Hodgkin-lymphoma		1
Cirrhosis hepatis alcoholica	32	
Hepatitis chronica alcoholica	4	
Cardiomyopathia alcoholica	15	
Alkoholfüggőségi tünetegyüttes	12	
Öngyilkosság	7	
Önakasztás		5
Gyógyszer-intoxikáció		1
„Harakiri"		1
Politraumatizáció	8	
Közlekedési baleset következtében		6
Lezuhanás következtében		2
Egyéb baleset	3	
Áramütés		1
Füstmérgezés		2
Gyilkosság (szúróeszközzel elkövetett testi sértés)	1	
Heveny szívizominfarktus (életet kioltó ritmuszavar?)	19	
Hasi aortaaneurysma-ruptura	1	
Kombinált aortavitium	3	
Tüdőverőér rögös elzáródása	2	
Combvisszér-elzáródás	2	
Embolia arteriae mesentericae	1	
Agylágyulás (rosszul meghatározott agyi érbetegség)	14	
Agyi thrombosis	3	
Agyvérzés	1	
Érelmeszesedéses elmezavar	3	
Cor pulmonale chronicum	4	
Diabeteses coma	1	
Nephropathia diabetica	1	
Összes	180	

Amennyiben a táblázatból kiragadjuk csupán a nyelv-, szájüregi-, garat- és nyelőcsőrák, valamint a cirrhosis hepatis alcoholica-val kezdődő, gyilkossággal (szúróeszközzel elkövetett testi sértéssel) végződő rész halálok megfelelőinek esetszámait, megállapítható, hogy a halálok 90 esetben – az alkohollal kapcsolatos halálozási kategóriát képező *180 haláleset 50%-ában – „az alkoholistákra különösen jellemző halálokok"* (44) *valamelyike volt.* (Ugyanakkor megjegyzendő, hogy „az alkoholistákra különösen jellemző halálokok" némelyike távolról sem csupán az „alkohollal kapcsolatos halálozás" vezető halálokaként került nyilvántartásba a vizsgálati periódusban! Így például a 13 év alatti *17 öngyilkos-halál csupán kisebb hányada* – a táblázatból kiolvashatóan 7 eset – adott okot az *„alkohollal kapcsolatos"* minősítésre. A táblázatból kiolvasható azon információ pedig, hogy az alkohollal kapcsolatos halálozási kategóriát képező *180 haláleset másik 50%-ában „az alkoholistákra különösen jellemző halálokok" körén kívül eső a vezető halálok,* jól cseng egybe *Simek*nek azzal a jóval korábbi – a szakirodalomból és köznapi tapasztalatból egyaránt merített – megállapításával, hogy „Az alkoholisták 50–60%-a ... mégsem ... a „különösen jellemző" halálokokba hal bele..., hanem egyéb betegségekbe, rendszerint az általánosan vezető halálokok valamelyikébe (keringési rendszer betegségei, daganatos betegségek stb.)" (44). Az egybecsengés akkor is megkérdőjelezhetetlen, ha számolunk azzal, hogy jelen feldolgozásban az „alkohollal kapcsolatos halálozási kategória" esetszámait nemcsak – napjainkra idejétmúlt szóval – az „alkoholisták" körében bekövetkezett halálozás esetszámai jelentik, de megjelennek benne azon halálesetek is, mely esetekben például az alkalmi ivás, ill. egyszeri alkoholos befolyásoltság volt megragadható a halálhoz vezető történéssorozatban.) Végül, a táblázatból kiolvasható, hogy *az alkohollal kapcsolatosnak talált 180 haláleset 23,9%-ában (43 esetben) rosszindulatú daganat jelentette a vezető halálokot,* azaz: *a daganatos halálozásnak az alkohollal kapcsolatos halálozáson belüli részesedése az összhalálozáson belüli részesedésével (23,5%) közel megegyező* volt.

Az alkohollal kapcsolatos halálozást kor és nem szerint – az arányszámokat mind az össz-, mind a kor-specifikus halálozás vonatkozásában megjelenítve – a *6. táblázat* szemlélteti.

Az összesítő táblázat azt is tükrözi, hogy a 18 év alattiak közül egyetlen felsőszentiváni lakost sem sújtott alkohol-halál; azt is, hogy a vizsgálati periódusban a 35–59 éves férfiak sorát 47-tel apasztó, közvetlenül vagy közvetve az alkohol(izmus) számlájára írható halál az összes (503) halál 9,3%-át, míg a korcsoport haláleseteinek (61 eset, lásd a *2. táblázat*ban!) 77%-át teszi ki; és azt is, hogy *az összhalálozás 35,8%-ára rúgó „alkohollal kapcsolatos halálozás"* mily *riasztó túlsúllyal a férfiakat tizedelte (esetszámot és gyakoriságot tekintve a férfi–nő-arány közel 8:1-hez!).*

A rákhalálozás (azon belül az alkohollal kapcsolatos rákhalálozás) kor és nem szerint, a vizsgálati periódus egészére nézve, a *7. táblázat*ban összesítettek szerint alakult a községben.

Megállapítható, hogy míg a *férfiak körét tizedelő összes (80) daganatos halál 50%-ában (40 esetben) volt megragadható az alkohol(izmus),* mint a letálisnak bizonyult megbetegedés kialakulását és kimenetelét – akár alapve-

6. táblázat: Az alkohollal kapcsolatos halálozás kor és nem szerint Felsőszentiván községben 1987. január 1. és 1999. december 31. között (Százalék mind az össz-, mind a kor-specifikus halálozás arányában megadva.) Összesített adatok

Kor	Nem								
	férfi			nő			együtt		
	% a korspec. halálozás arányában	esetszám	% az össz-halálozás arányában	% a korspec. halálozás arányában	esetszám	% az össz-halálozás arányában	% a korspec. halálozás arányában	esetszám	% az össz-halálozás arányában
18 év alatt	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0
19-34 év	57,1	4	0,8	25,0	1	0,2	45,5	5	1,0
35-39 év	77,0	47	9,3	23,8	5	1,0	63,4	52	10,3
60 év felett	52,7	108	21,5	7,5	15	3,0	30,4	123	24,5
Összesen	57,2	159	31,6	9,3	21	4,2	35,8	180	35,8

7. táblázat: A rákhalálozás (azon belül az alkohollal kapcsolatos rákhaklálozás) kor és nem szerint Felsőszentiván községben, 1987. január 1. és 1999. december 31. között. Összesített adatok

Kor	Férfi			Nő			Együtt		
	esetszám	ebből: alk. kapcs.	%	esetszám	ebből: alk. kapcs.	%	esetszám	ebből: alk. kapcs.	%
18 év alatt	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
19-34 év	0	0	0,0	2	0	0,0	2	0	0,0
35-39 év	16	13	81,3	7	1	14,3	23	14	60,9
60 év több	64	27	42,2	29	2	6,9	93	29	31,2
Összesen	80	40	50,0	38	3	7,9	118	43	36,4

tően, akár járulékosan! – befolyásoló tényező (ergo: epidemiológiai módszerrel talált „kokarcinogen"), addig *a nők köréből nyilvántartásba került összes (38) daganatos halálnak csupán 7,9%-ában (3 esetben)* (esetszámot tekintve a férfi–nő-arány több mint 13:1-hez!). Az „alkohollal kapcsolatos daganatos halál" gyakorisága kiemelkedő (60,9%) *a 35–59 évesek körében,* azon belül pedig *riasztó mértékű (81,3%) a férfiak soraiban* (az ilyen korú férfiak köréből származó *16 daganatos halál közül 13-nál* volt megragadható az excesszív vagy mértékvesztett alkoholfogyasztás „patogenetikus" szerepe). A mindösszesen 43 „alkohollal kapcsolatos daganatos halál" részét képezi az a 6 haláleset (lásd a *3. táblázat*ban), amely esetben *az ajak, száj-üreg- és garat rosszindulatú daganatainak* (BNO-10 C00–C14) valamelyike jelentette a vezető halálokot. Ilyen lokalizációjú daganat, mint halálok, *kizárólag alkoholfüggő férfiak* köréből került számbavételezésre. Végül, *a daganatos halálozásnak közel ugyanakkora (36,4%) hányada bizonyult „alkohollal kapcsolatos"-nak, mint az összhalálozásnak (35,8%). A daganatos halálozás alkohol-következményes hányadát tekintve, a férfi–nő-arány 6:1-nek mutatkozott.*

Megbeszélés

Az „egykörzetes" bácskai község (Felsőszentiván) daganatos és alkohollal kapcsolatos halálozásának összevetését *olyan* – az addiktológiából 1992-ben honoris causa szakképesítést kapott – *háziorvos* választotta vizsgálat tárgyául, aki 1. az orvos-statisztikai tűzkeresztségen még a 70-es évek második felében, „monstre" tanulmánya (26, 27) készítése kapcsán átesett; 2. jelentős számú alkohol-epidemiológiai munkáján (28, 29, 31, 32, 35, 38) túl, többszörösen mutatott rá az alkoholprobléma népegészségügyi súlyára (33, 34); 3. szűk körű szakértői munkacsoport tagjaként „nyers változatát" fogalmazta meg az „alapellátás alkohológiája" kérdéseit felölelő módszertani levélsorozatnak (3) stb., amellett 4. modell-értékű daganat-epidemiológiai felmérésnek (36) is részese volt, és 5. nemzetközi fórumon is kifejthette elképzeléseit az alkoholabúzus jelensége csökkentésének egy ígéretesebb módjáról – éppen a rákprevencióval összefüggésben (37). Olyan háziorvos, aki – reménye és hite szerint; *támaszkodva az intézményhálózat biztosította diagnosztikai lehetőségekre – egyforma találataránnyal* képes a daganatok és alkoholproblémák, ill. az azokból eredeztethető halál(ozás) feltárására (és nem az előbbiek kárára!). Olyan, akinek korábbi vizsgálati eredményeit más háziorvosok vizsgálati eredményei (13–15, 24, 43, 47), ill. egyéb forrásokból kiolvasható adatok (2, 8, 25) támasztják alá. Olyan háziorvos, akit az *esetfelkutatási módszeren alapult vizsgálat* során mindvégig azon intenció vezérelt, hogy a halottal együtt ne kerüljön eltemetésre se a boncjegyzőkönyv, és ne vesszen kárba az alapbetegségen túli összes többi diagnózis se (48). Mindez, abban a korban, amikor a valós alkohollal kapcsolatos halálozás a többszöröse-sokszorosa annak, mint azt a hivatalos statisztikák jelzik (1, 10, 11, 16, 19, 39, 49); amikor (másfelől) a bácskai községből származó *adatok értékelésekor* nem hagyhatók figyelmen kívül azok a területi és etnikai hovatartozástól függő egyenlőtlenségek, amelyek kétségtelenül jelen vannak (11, 41, 42) és az adatok értékelésekor nem hagyhatók figyelmen kívül; amikor nyilvánvalóan más ok keresendő a vidéki India számunkra irreálisan magas száj–garatüregi rák-gyakorisága (23) hátterében, mint ami a hazánkban alarmírozóan emelkedő gyakoriságú hasonló daganatok mögötteseként munkál.

A mérleg másik serpenyőjébe téve azon skandináv szerzőpárostól származó vizsgálati eredményt, hogy az élethossziglani (alkohol)absztinensek a daganatos betegségek szempontjából az alacsony kockázatúak csoportját képezik (18), a felsőszentiváni adatokból is leszűrhetjük

azt az *epidemiológiai következtetést, hogy az alkohollal sokkal kevésbé visszaélő lakosságcsoport – összességében a nők teljes köre! – relatíve védett* a daganatos betegségek összessége, különösen pedig a bizonyos lokalizációjú *daganatok okozta halál(ozás) tekintetében.* Ám a felsőszentiváni adatok ténylegesen és mindenekelőtt *Sréter* (46) és mások azon megállapítását támasztják alá, hogy *epidemiológiai szempontból rendkívül jelentős az alkohol szerepe a malignus tumorok kialakulásában.* Az epidemiológiai evidenciából levonható legfőbb következtetés pedig, hogy általában *a daganatos betegségek megelőzése,* különösen pedig *bizonyos lokalizációjú daganatok okozta halál(ozás) kiküszöbölése szempontjából a kulcskérdések egyike az alkoholabúzus visszaszorítása.*

IRODALOM: 1. *Ågren, G., Jakobssen, S. W.*: Validation of diagnoses on death certificates for male alcoholics in Stockholm. Forensic Sci. Int., 1987, *33,* 231–241. – 2. A Kormány 1107/1994. (XI. 23.) határozata a kormány egészségügyi cselekvési programjáról. In A kormányprogramból adódó egészségügyi és szociálpolitikai feladatok. Népjóléti Közlöny különszám, 1994. december. 6. old. – 3. A körzeti egészségügyi szolgálat feladatai és lehetőségei az alkoholizmus elleni küzdelemben I–II–III. Módszertani levél. Med. Univ., 1990, *23,* 2–4. – 4. *Anderson, P.:* Management of drinking problems. WHO Regional Publications, European Series, No. 32. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1990, 35–62. old. – 5. Az Országos Alkohológiai Intézet beszámolója az 1994. évről. Összeállította: dr. Holzberger Mária. Szenvedélybetegségek, 1995, *3,* 201–224. – 6. *Besztusev-Lada I.:* A XX. század pestise. Alkohológia, 1988, *19,* 1–22. – 7. *Boór I., Nagy Gy.:* Helyzetkép. A szeszesital-fogyasztás alakulásáról, továbbá az alkoholizmusból és a mértéktelen alkoholfogyasztásból származó gazdasági és társadalmi károkról a 80-as évtized második felében. Kézirat. Budapest, 1989. október hó – 8. *Buda B.:* Az alkohológia új távlatai. Az Alkoholizmus Elleni Bizottság kiadványa. Budapest, 1992, 8. – 9. *Csáki Cs., Borsi J.:* Daganatos betegségek epidemiológiája és epidemiológiai meghatározóinak vizsgálata. Med. Univ., 1999, *32* (Suppl. 1), 1-30. – 10. *Dufour, M. C.:* Death certificates as a date base for health research? Only with your help. Bull. Pathol. Educ., 1984, *9,* 57–59. – 11. *Dufour, M. C., Bertolucci, D., Weed, J.:* Multiple cause mortality data: General description, methodological issues, and preliminary findings. Alcohol use among U. S. ethnic minorities: Proceedings of a Conference on the Epidemiology of Alcohol Use and Abuse Among Ethnic Minority Groups. Szerk.: Spiegler, D. I. és mtsai NIAAA Research Monograph No. 18. DHHS Pub. No. (ADM) 89-1435. Washington D. C.: Supt. of DOCS., U. S. Govt. Print. Off., 1989, 439–450. old. – 12. Eight Special Report to the U. S. Congress on Alcohol and Health. US Dept. of Health and Human Services, NIH Publication No. 94-3699. Washington, DC., 1994, 1–35. old. – 13. *Gulyás K.:* Az alkohol, mint rizikófaktor a csongrádi III. sz. körzet gondozási- és mortalitási adatainak tükrében. Med. Univ. Aktuális oldalak melléklete, 1993, *26,* 7–8. – 14. *Gulyás K., Koncz L., Nagymihály S. és mtsai:* Értelmetlen halál. Alkoholos halálozással kapcsolatos körzeti orvosi adatok. Med. Univ., 1992, *25,* 285–287. – 15. *Kálmánchey A.:* Az alkoholizálás méreteiről (orvosi körzetekben és szociális otthonokban), valamint a családi orvosoknak a problémával kapcsolatos attitűdjeiről. Szenvedélybetegségek, 1999, *7,* 123–127. – 16. *Karlsson, G. Henningsohn, L., Jakobsson, S. és mtsa:* Great differences in prevalence of alcohol-related mortality among young and middle-aged males and females depending on indicator. Ea. 36th International Congress on Alcohol and Drug Dependencies. Glasgow, 1992. augusztus 16–21. Kézirat – 17. *Kerekes M. F.:* Pszichiátriai epidemiológiai módszerek felhasználása a korszerű addiktológiában. Alkohológiai füzetek 21. Az Országos Alkohológiai Intézet kiadványa. Budapest, 1993, *108,* 69., 90. – 18. *Kjaerheim, K., Helseth, A.:* Alcohol abstainers: a low risk group for cancer. A cohort study of Norwegian teetotalers 1980–1989. Ea. 36th International Congress on Alcohol and Drug Dependencies. Glasgow, 1992. augusztus 16–21. – 19. *Kircher, T., Nelson, J., Burde, H.:* The autopsy as a measure of accurancy of the death certificate. N. Engl. J. Med., 1985, *303,* 1263–1269. – 20. *Lakatos M. Vizy B., Oláh M. és mtsa:* A pomázi munkaterápiás intézetben ápolt alkoholbetegek kísérő megbetegedései. Alkohológia, 1990, *21,* 44. – 21. *Lászlófy Cs., Csáki G., Bögi I. és mtsai:* A rossz-indulatú fej–nyaki daganatok komplex gyógyításának nehézségei és a rekonstrukció lehetőségei I. Praxis, 1999, *8,* 77–80. – 22. *Lieber, C. S., Seitz, H. K., Carro, A. J. és mtsa:* Alcohol related disease and carcinogenesis. Cancer Res., 1979, *39,* 2863–2886. – 23. *Mhaske, N. S., Rao, S. N., Somasundaran, K. V. és mtsa:* Cancer – emerging Public Health Problem in Rural India. Ea. XIVth Congress of the International Association of Agricultural Medicine and Rural Health. Pécs, 2000. május 25–27. – 24. *Nagy A.:* Háziorvosi rendelőben tett labortechnikai megfigyelések az alkoholbetegség kórismézése és az alkoholbetegek követése kapcsán. I. Med. Univ., Aktuális Oldalak melléklete, 1993, *26,* 8. – 25. *Nemesánszky E., Juhász P.:* Az alkoholabúzus és az alkohol okozta szervi károsodások felmérése laboratóriumi vizsgálatokkal. LAM, 1993, *3,* 304–310. – 26. *Péter Á.:* Falusi körzeti orvosi rendelő betegforgalmának és a nyilvántartásba vett morbiditásnak elemző vizsgálata I–II. Med. Univ., 1980, *13,* 23–26., ill. 75–78. – 27. *Péter Á.:* Falusi körzeti orvosi rendelő betegforgalom szerinti morbiditása újabb 3 év vizsgálata alapján. 5 év eredményeinek együttes értékelése. Népeü., 1981, *62,* 94–98. – 28. *Péter Á.:* Falusi körzet alkoholista beteganyagának föltérképezése. Med. Univ., 1981, *14,* 87–89. – 29. *Péter Á.:* Falusi körzet alkoholbetegeinek követéses vizsgálata. Med. Univ., 1987, *20,* 153–155. – 30. *Péter Á.:* A halál alapjául szolgáló valódi ok. Med. Univ., 1985, *18,* 25–27. – 31. *Péter Á.:* Bácskai község alkoholhoz kapcsolatos halálozása 1987-ben. Med. Univ., 1989, *22,* 143–146. – 32. *Péter Á.:* Kedvező változások egy bácskai község alkoholhoz kapcsolatos halálozásában. Orv. Hetil., 1992, *133,* 661–669. – 33. *Péter Á.:* Az alkohollal kapcsolatos egészségproblémák háziorvos által megfogható dimenziói. Med. Univ., Aktuális oldalak melléklete, 1993, *26,* 10–11. – 34. *Péter Á.:* Az alkohollal kapcsolatos halálozás mint a nemzetfogyás lényeges összetevője. Med. Univ., Aktuális oldalak melléklete, 1993, *26,* 6. – 35. *Péter Á.:* Az alkohollal kapcsolatos halálozás alakulása egy bácskai községben 1987–1994 között. Med. Univ., 1997, *30,* 87–94. – 36. *Péter Á., Mestyán R.:* Kérdőíves előszűrésre alapozott rákszűrés falusi körzetben. Ea. XXV. Jubileumi Bács-Kiskun Megyei Orvos-Gyógyszerész Napok, Baja, 1987. október 8–9. In Bács-Kiskun Megyei Orvosok és Gyógyszerészek Évkönyve. Szerk.: Gubacsi L., Lusztig G. Kecskemét, 1988, 234–248. old. – 37. *Péter, Á.:* Strategies and technics to involve GPs in alcohol reduction (indirectly in cancer prevention). Poszter/ea. EURECA (European Network to Engage GP in Cancer Prevention). Invitational Conference, London, 1997. május 8–10. – 38. *Péter Á.:* Az alkohollal kapcsolatos problémák számbavétele WHO–AUDIT segítségével háziorvosi praxisokban. Egy munkacsoport vizsgálati eredményei. Szenvedélybetegségek, 1995, *3,* 337–349. – 39. *Pullock, D., Boyle, C., De Stefano, F.:* Underreporting of alcohol-related mortality on death certificates of young US army veterans. JAMA, 1987, *258,* 345–348. – 40. *Rosenberg, L., Metzger, L. S., Palmer, J. R.:* Alcohol consumption and risk of breast cancer. A review of the epidemiologic evidence. Epidemiological Review, 1993, *15,* 133–144. – 41. *Sándor J. és mtsai:* Területi egyenlőtlenségek epidemiológiai elemzése. Orv. Hetil., 1999, *140,* 21–28. – 42. *Sándor, J., Kiss, I., Ember, I.:* Mortality pattern in rural ethnic minorities in Hungary. Ea. XIVth Congress of the International Association of Agricultural Medicine and Rural Health. Pécs, 2000. május 25–27. – 43. *Simek Á.:* Néhány gondolat a garai nők alkohol okozta mortalitásával kapcsolatban. Med. Univ., Aktuális oldalak melléklete, 1993, *26,* 7. – 44. *Simek Zs.:* Az alkoholizmus és a korai halál. In Az alkoholizmus. Szerk.: Fekete J. Kossuth Kiadó, Budapest, 1982, 316–339. old. – 45. *Stinson, F. S., DeBakey, S. F.:* Alcohol-related mortality in the United States, 1979–1988. Br. J. Addict., 1992, *87,* 777–783. – 46. *Sréter L.:* A táplálkozás szerepe a daganatos betegségek kialakulásában és megelőzésében. Orv. Hetil., 1999, *140,* 2275– 2283. – 47. *Szelelki A.:* Hároméves halálozás fontosabb adatai egy budapesti családorvosi körzetben. Med. Univ., 1997, *30,* 233–237. – 48. *Szende B.:* A kórboncolás helyzetéről. Orv. Hetil., 1998, *139,* 283–284. – 49. *Watson, P.:* Explaining rising mortality among men in Eastern Europe. Social Science and Medicine, 1995, *41,* 923–934.

(Péter Árpád dr., *Felsőszentiván,* Jókai u. 33. 6447)

A csont ásványianyag-tartalmának utánkövetéses vizsgálata postmenopausás primer biliaris cirrhosisos nőbetegekben

Lakatos Péter László dr., Firneisz Gábor dr., Lakatos Péter dr., Horváth Csaba dr. és Szalay Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Chatel Rudolf dr.)

Primer biliaris cirrhosisban (PBC) gyakori a fokozott csontvesztés és az osteopenia. A szerzők a metabolikus eredetű csontvesztés súlyosságát és progresszióját vizsgálták postmenopausás PBC-s nőbetegekben. Tizenhét, kalcium- és D-vitamin-szupplementációban részesülő PBC-s nőbeteget (AMA M2 pozitív, II–IV. stádium, életkor: 41–84 év, átlag: 52 év, ascites nélkül) átlagosan 6,3 évig követtek. Évente meghatározták a lumbalis gerinc és a bal femurnyak ásványianyag-sűrűségét (BMD) kettős röntgenfoton abszorpciometriával (XR26, Norland), illetve a radius harmadolópont ásványianyag-tartalmát (BMC) egyes foton abszorpciometriával. Standard májfunkciós teszteket, a szérum 25–OH-D_3-szintjét és HPLC-vel a vizeletben a piridinolin/kreatinin (pir/c) és a deoxipiridinolin/kreatinin (D-pir/c) hányadát határozták meg a betegek követése során. Kiinduláskor a lumbalis gerinc BMD 0,885 SD ± 0,26 g/cm^2, a femurnyak BMD 0,725 ± 0,16 g/cm^2, a radius BMC 0,703 ± 0,14 g/cm volt. Hét betegben már ekkor osteoporosisnak megfelelő denzitást mértek (t-score < -2,5). Tendenciaszerűen megfigyelhető volt, hogy a már kezdetben is osteoporosisos betegekben a csontvesztés éves mértéke nagyobb volt, mint a kezdetben nem osteoporosisos betegekben. Korreláció volt kimutatható a csontreszorpció mértékét mutató vizelet Pir/c és D-pir/c-értékek és a csontvesztés éves mértéke között (r: -0,79; p < 0,01). Postmenopausás PBC-s betegekben a csontvesztés mértékének üteme a kalcium- és D-vitamin-szupplementáció ellenére is fokozott volt, elsősorban a már kezdetben is osteoporosisos betegekben.

Kulcsszavak: PBC, osteoporosis, metabolikus csontbetegség, kezelés

Bone mineral density follow up in postmenopausal patients with primary biliary cirrhosis. Osteopenia is a common complication in primary biliary cirrhosis (PBC). In this follow-up study the authors investigated the metabolic bone disease in postmenopausal PBC patients. 17 Ca and vitamin D supplemented, postmenopausal female patients with PBC (stage II–IV, age: 41–84, mean: 52, each AMA M2 positive, without ascites) were followed-up for an average of 6.3 years. Bone mineral density (BMD) was measured yearly by dual energy x-ray absorptiometry (XR26, Norland) in lumbar spine (L2-4), femoral neck (FN), and radius BMC by single photon absorptiometry. Urinary pyridinoline/creatinine (Pyr/c) and deoxypyridinoline/creatinine ratio (D–Pyr/c) by HPLC, 25-OH-D3 level and standard liver function tests were monitored in all patients. At the beginning the BMD was decreased in 7 out of 17 patients (T-score < -2.5). The mean BMD was 0.885 SD ± 0.26 g/cm^2 in L2-4, 0.725 ± 0.16 g/cm^2 in FN and the BMC 0.703 ± 0.14 g/cm in the radius. During follow-up the rate of annual bone loss was increased in patients with osteoporosis at the start of this study. There was a correlation between the urinary Pyr/c and D-pyr/c values and the annual rate of bone loss in patients with PBC (r: -0.79; p < 0.01). In patients with severe osteoporosis at the time of the diagnosis of PBC a more pronounced progression of bone loss was observed during the follow-up period.

Key words: PBC, osteoporosis, metabolic bone disease, treatment

A primer biliaris cirrhosis (PBC) egy krónikus, az intrahepaticus kis epeutak progresszív gyulladásával, cholestasissal járó ismeretlen eredetű májbetegség, amely az esetek többségében középkorú nőket érint. A betegség gyakori szövődménye az osteoporosis, amely az életkortól függetlenül, fogamzóképes korban is és a hyperbilirubinaemia klinikai jelei nélkül is kialakulhat (10, 13, 17).

Az osteoporosis a PBC-vel járó morbiditás jelentős hányadáért felelős, míg a korábban gyakorinak tartott osteomalacia ritkán mutatható ki (6, 10, 13, 26). Krónikus májbetegségekben a csontok épségére számos tényező van kedvezőtlen hatással; mint például a hiányos táplálkozás, a hormonális tényezők megváltozása, az immobilizáció. Felvetették, hogy a cholestasis miatt a bélből hiányzó epesavak, illetve az emiatt fennálló kalcium- és D-vitamin-malabszorpció és/vagy a másodlagosan kialakuló hyperparathyreosis okozná a szkeletális rendszer elváltozásait (3, 23–25). A PBC-ben kialakuló osteoporosis patomechanizmusa nem tisztázott. Ellentmondásos közlések ismertek a csontújdonképzés szerepéről, amelyek fokozott, illetve csökkent csontturnoverről (csontképzés és reszorpció) egyaránt beszámoltak (18, 19, 26, 31).

Az osteomalacia meggyógyítható, azonban mindeddig nem ismert egyetlen olyan kezelési séma sem, amely a betegséggel együtt járó osteoporosis kialakulását biztosan meggátolná. Aktív D-vitaminkezelés, kalciumpótlás, ösztrogén, kalcitonin és etidronat, sőt a betegségben bázisterápiának számító ursodeoxycholsav (UDCA) a klinikai és kísérletes vizsgálatok szerint, többé-kevésbé kedvező hatással van az osteoporosisra, a folyamatot a kezelések különböző mértékben lassították (3, 11, 13, 14, 22, 24, 25).

Jelen munkánkban a metabolikus eredetű csontvesztés súlyosságát és progresszióját vizsgálatuk kalcium- és D-vitamin-szupplementációban részesülő menopausás PBC-s nőbetegekben. Vizsgáltuk továbbá a csontturnover mértékére utaló piridinolin/kreatinin (pir/c) és deoxipiridinolin/kreatinin (D-pir/c) hányadost a vizeletben. Kerestük, hogy kimutatható-e kapcsolat a csontturnover sebessége és a csont ásványianyag-tartalom vesztésének mértéke között.

Betegek

Tizenhét menopausás PBC-s nőbeteget (életkor: 41–84 év, átlag: 52 év, stádium II–IV.) átlagosan 6,3 évig követtünk. A diagnózis a jellegzetes klinikai tüneteken és laboratóriumi eltéréseken, az extrahepaticus epeelfolyási akadály kizárásán, az antimitokondriális antitest (AMA M2)-pozitivitáson, valamint a hisztológiai leleten alapult. A betegek klinikai adatait az *1. és a 2. táblázat*ok tartalmazzák.

1. táblázat: A PBC-s betegek klinikai és laboratóriumi adati az utánkövetés kezdetén, az ursodeoxycholsav-terápia megkezdése előtt

	PCB-s betegek adati	Kezdetben osteoporosis volt jelen (A-csoport)	Kezdetben osteoporosis nem volt jelen (B-csoport)
Betegek száma	17	7	10
Szérumbilirubin (μmol/l)	34,9 ± 42,7	49,0 ± 59,5	22,9 ± 18,3
ASAT (U/l)	92,0 ± 41,7	101,1 ± 44,7	84,3 ± 40,8
ALAT (U/l)	108,2 ± 65,6	134,5 ± 75,3	85,7 ± 51,1
GGT (U/l)	512,2 ± 391,9	639,8 ± 400,1	402,9 ± 378,8
ALP)U/l)	1227,8 ± 714,4	1695,1 ± 687,6	827,4 ± 470,6
Ca (μmol/l)	2,25 ± 0,10	2,27 ± 0,11	2,25 ± 0,09

Az értékek átlag ± SD-ben vannak megadva

2. táblázat: A PBC-s betegek klinikai és laboratóriumi adati az utánkövetés végén

	PCB-s betegek adati	Kezdetben osteoporosis volt jelen (A-csoport)	Kezdetben osteoporosis nem volt jelen (B-csoport)
Betegek száma	17	7	10
Életkor (év)	60 ± 10	65 ± 10	57 ± 9
Betegség fennállásának ideje (év)	11,0 ± 4,9	16 ± 3,8	8 ± 1,8
Szérumbilirubin (μmol/l)	37,1 ± 72,8	56,7 ± 106,6	21,8 ± 28,6
Direkt bilirubin (μmol/l)	15,1 ± 36,5	25,7 ± 53,4	6,8 ± 13,6
ASAT (U/l)	39,2 ± 24,8	45,7 ± 33,8	34,2 ± 15,1
ALAT (U/l)	35,6 ± 27,2	43,1 ± 39,0	29,8 ± 12,6
GGT (U/l)	190,3 ± 193,1	237,4 ± 243,5	153,6 ± 148,2
ALP)U/l)	596,9 ± 548,9	853,1 ± 742,2	397,7 ± 223,3
Ca (μmol/l)	2,34 ± 0,14	2,34 ± 0,11	2,35 ± 0,18
D-vitamin (nmol/l)	188,1 ± 116,6 (53-358)	181,1 ± 154,3 (85-358)	193,6 ± 87,0 (53-306)

Az értékek átlag ± SD-ben vannak megadva

A betegek a bázisterápiának számító ursodeoxycholsav-kezelés mellett egységesen napi 1000 mg kalciumot és egyénileg napi 1000–3000 NE-nek megfelelő D_3-vitamint kaptak tabletta formájában. A 25-OH-D_3 szintjét átlagosan 3 havonta monitoroztuk, és szükség esetén a dózist módosítottuk. Amennyiben a betegek kezdeti D-vitamin-szintje a normálisnál jelentősen alacsonyabb volt, egyszeri 50 000 NE/hét szubsztitúcióban részesültek. A szérumkalcium minden betegben a normális tartományban volt az utánkövetés során. Az osteoporosis megelőzését célzó másfajta kezelést a betegek nem kaptak.

Módszer

A csont ásványianyag-tartalmának meghatározására évente került sor. A lumbalis gerinc (L2-4) és a bal femurnyak (FN) denzitását (BMD, g/cm^2) kettős röntgenfoton abszorpciometriával határoztuk meg (XR26, Norland), a radius harmadolópontjának ásványianyag-tartalmát (BMC, g/cm) egyes foton abszorpciometriával (NK364, Gamma) mértük.

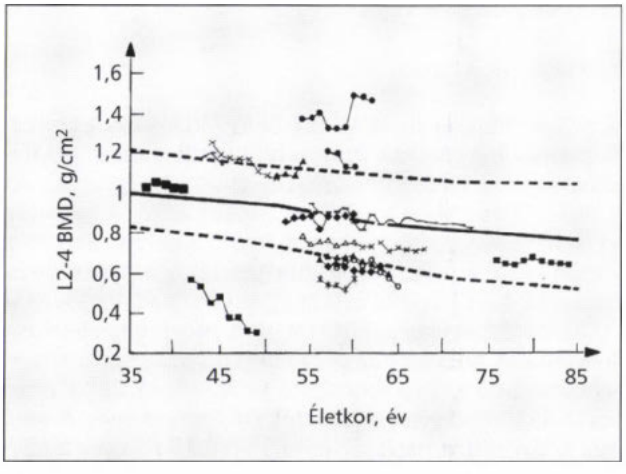
A betegek klinikai és rutin-laboratóriumi ellenőrzésére 3–6 havonta került sor. Az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT), alanin-aminotranszferáz (ALAT), gamma-glutamil-transzferáz (GGT), alkalikus foszfatáz (ALP) aktivitását és a szérumbilirubin-koncentrációt Olympus AU600 készülékkel 37 °C-on mértük. Az enzimaktivitásokat U/l-ben, a bilirubin koncentrációját μmol/l-ben adtuk meg.

Az AMA M2 meghatározása immunfluoreszcens módszerrel történt. Az utánkövetés során a 25-OH-D_3-szint meghatározását RIA-val, a vizelet piridinolin/kreatinin (pir/c) és deoxipiridinolin/kreatinin (D-pir/c) meghatározását HPLC-vel végeztünk. A pir/c és D-pir/c hányados meghatározásának előnye, hogy mivel a piridinolin kizárólag a csontból származhat, így a számított értékből a csontspecifikus kollagénmetabolizmusra lehet következtetni. A májbetegség, a fibrosis és cirrhosis miatt megváltozott kollagén-anyagcsere nem zavarja a módszert.

Statisztikai módszerek: Shapiro Wilk's W-tesztet alkalmaztunk a normalitás vizsgálatára. A különböző varianciájú csoportokra a D-próbát és a Pearson-korrelációt alkalmaztuk az eredmények értékelése során.

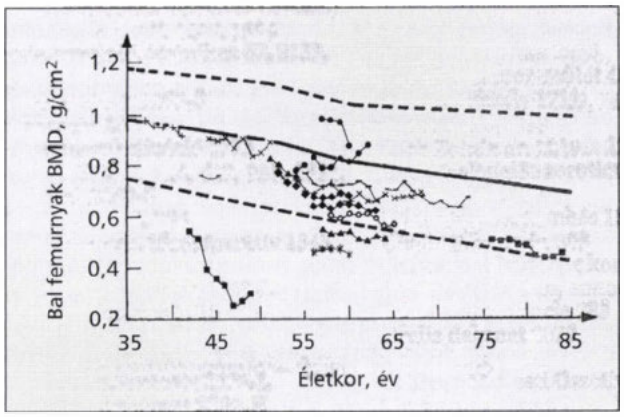
Eredmények

A csont ásványianyag-tartalmának változását az *1., 2. és 3. ábrák* mutatják. Az utánkövetés kezdetén 7 (41%), az utánkövetéses periódus végén 9/17 (53%) betegben volt igazolható osteoporosis jelenléte a denzitás-érték alapján (t-score < -2,5). Az átlagosan 6,3 éves utánkövetés során a BMD a lumbalis gerincen (0,885 ± 0,26 vs. 0,839 ± 0,29; p = 0,04) és a bal femurnyakon (0,725 ± 0,16 vs. 0,686 ± 0,19, n. s.; p = 0,07), illetve a BMC a radius harmadolópontján (0,703 ± 0,14 vs. 0,630 ± 0,16; p <0,0001)

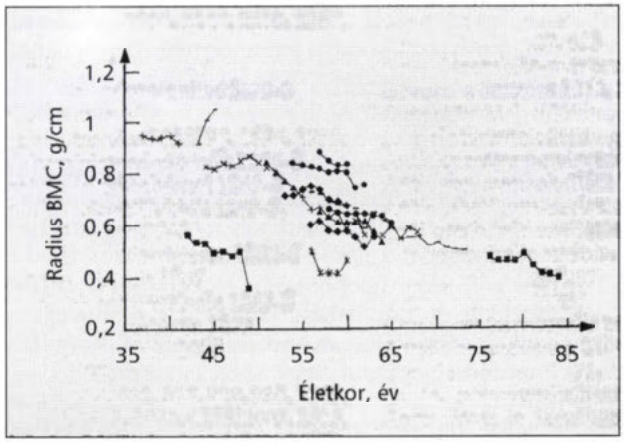


1. ábra: A lumbalis gerinc csontdenzitásának változása postmenopausás primer biliaris cirrhosisos nőbetegekben az életkor függvényében (a vonalak a korban és nemben illesztett egészséges kontrollokban mérhető BMD értékeket mutatják)

mérve csökkent *(3. táblázat)*. A PBC-s betegek csontdenzitás-értékei kissé csökkentek voltak a korban és nemben illesztett egészséges populációhoz képest, illetve a normális tartomány alsó harmadába estek.



2. ábra: A bal femurnyak csontdenzitásának változása postmenopausás primer biliaris cirrhosisos nőbetegekben az életkor függvényében (a vonalak a korban és nemben illesztett egészséges kontrollokban mérhető BMD értékeket mutatják)



3. ábra: A radius-harmadolópont csonttartalmának változása postmenopausás primer biliaris cirrhosisos nőbetegekben az életkor függvényében

A kezdetben is osteoporosisos betegek (kezdeti t-score < -2,5) körében az éves százalékos csontvesztés mértéke kissé fokozott volt a kezdetben nem osteoporoticus betegekhez képest, a különbség azonban nem volt szignifikáns *(2. táblázat)*. Fordított összefüggés volt kimutatható a csigolyákon és a femurnyakon mért BMD, a radius BMC-értékek és a betegség fennállási ideje között ($p < 0,01$ minden esetben). A tizenhét betegből öt betegben fordult elő legalább egy csonttörés.

Nem találtunk kapcsolatot a májbetegség súlyosságát mutató biokémiai paraméterek (szérumbilirubin, ASAT, ALAT, GGT, ALP, albumin, protrombin) és a csont ásványianyag-tartalma között.

A követés végén meghatározott, a csontturnover (csontreszorpció) mértékét mutató piridinolin/kreatinin (pir/c) és deoxipiridinolin/kreatinin (D-pir/c) értékek a vizeletben tendenciaszerűen magasabbak voltak a kezdetben is osteoporosisos csoportban, a különbség azonban nem volt szignifikáns. Kapcsolat volt kimutatható a csontvesztés éves százalékos mértéke és a vizelet pir/c, illetve D-pir/c-értékek között (pir/c: $r_{L2-4} = -0,8$; $p_{L2-4} = 0,03$, $r_{FN} = -0,86$, $p_{FN} = 0,001$, $r_{Radius} = -0,72$, $p_{Radius} = 0,01$, D-pir/c: $r_{L2-4} = -0,87$, $p_{L2-4} < 0,001$, $r_{FN} = -0,84$, $p_{FN} = 0,001$, $r_{radius} = -0,77$, $p_{radius} = 0,006$) Pearson-korrelációval.

Megbeszélés

Az *osteoporosis* előfordulását primer biliaris cirrhosisban különböző szerzők 24–43%-nak találták, hasonló gyakorisággal fordul elő csonttörés is. Ez a gyakoriság 2–4-szer nagyobb, mint az azonos korú és nemű populációban várható lenne (6, 26, 30). Az előfordulás gyakorisága jelentősen eltért, attól függően, hogy milyen betegeket vizsgáltak. A régebbi közlésekben általában nagyobb volt a III–IV. stádiumú betegek aránya, ami azt jelenti, hogy a betegségük hosszabb ideje állt fenn (6). Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy az osteoporosist gyakoribbnak és súlyosabbnak találták.

A diagnosztika fejlődésének és a betegségről alkotott ismeretek szélesebb körben való elterjedésének köszönhetően a PBC ma már sokkal hamarabb kerül felismerésre. Az általunk vizsgált betegcsoportban is nagyobb volt a kevésbé súlyos II–III. stádiumú betegek aránya és vi-

3. táblázat: L2-4, Femur BMD (g/cm², átlag±SD) Z- és T-score illetve Radius BMC és Z-score a kezdetben osteoporosisos (t-score <-2,5) és nem osteoporosisos postmenopausás PBC-s betegekben (p=p-érték)

	BMD-BMC		Z-score		T-score	
	elején	végén	elején	végén	elején	végén
L2-4						
Kezdetben osteoporosis	0,64 ± 0,06	0,56 ± 0,13	-2,07 ± 1,07	-2,44 ± 1,69	-4,63 ± 0,66	-5,38 ± 1,48
Kezdetben nincs osteoporosis	1,05 ± 0,19	1,02 ± 0,21	0,88 ± 1,57	0,71 ± 1,33	-0,69 ± 1,60	-1,13 ± 1,50
p	>0,0001	>0,0001	0,0003	0,002	>0,0001	>0,0001
Femur						
Kezdetben osteoporosis	0,57 ±0,07	0,52 ±0,13	-2,10 ±0,85	-2,20 ±1,35	-4,04 ±0,64	-4,47 ±1,26
Kezdetben nincs osteoporosis	0,84 ±0,09	0,80 ±0,14	-0,37 ±0,44	-0,23 ±0,66	-1,37 ±0,95	-1,61 ±1,25
p	>0,0001	0,0007	0,001	0,008	>0,0001	>0,0001
Radius						
Kezdetben osteoporosis	0,57 ± 0,07	0,49 ± 0,09	-1,38 ± 1,17	-2,68 ± 1,94		
Kezdetben nincs osteoporosis	0,79 ± 0,10	0,72 ± 0,12	-0,38 ± 0,59	-0,28 ± 1,11		
p	0,0001	0,0007	0,01	0,01		

szonylag kicsi a már kialakult cirrhosisoké (IV. stádium). Ezért is figyelemreméltó a porosis viszonylag gyakori előfordulása.

Fontos kérdés, hogy a PBC-s betegekben előforduló osteoporosis mennyiben tartható az alapbetegség következményének, és hogy mennyiben lehet szó az idiopathiás vagy menopausás osteoporosissal való véletlenszerű együttes előfordulásról. További kérdés, hogy a májbetegség minden betegben, vagy csak a porosisra hajlamos betegekben fokozza-e a csontvesztés mértékét.

A jobb összehasonlíthatóság céljából, ebben a munkában csak a menopausában lévő PBC-s betegek adatait elemeztük. Az általunk vizsgált betegek 43%-ában talált csökkent BMD-arány megegyezik a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal és jóval nagyobb, mint a nem májbeteg, csak menopausás átlagos populációban. Az átlagosan hatéves nyomonkövetés végén az arány még magasabb (53%). Ugyanakkor ismert, hogy a BMD csökkenésének mértéke nincs mindig közvetlen összefüggésben az osteoporosis klinikai jeleivel, a csonttörések gyakoriságával (7, 25, 31). Megfigyelésünk szerint a csontvesztés üteme az évek során, azokban a betegekben volt jelentősebb, akik már a vizsgálat kezdetén poroticusak voltak.

A csontvesztés patomechanizmusa PBC-ben

A PBC-ben kialakuló osteoporosis patomechanizmusa pontos részleteit tekintve, nem ismert. Több tényező együttesen hozza létre a csontrendszer eltéréseit.

Felvetődött, hogy a cholestaticus körülmények miatt a bélből hiányzó epesavak, illetve az emiatt fennálló *kalcium-*, *D-* és *K-vitamin*-malabszorpció és másodlagosan kialakuló hyperparathyreosis okozná a szkeletális rendszer elváltozásait (6, 10, 13, 19, 24, 25). Ennek kivédésére az általunk vizsgált betegek extra kalcium- és D-vitamin-bevitelben részesültek, közben a szérum D-vitamin-szintjét rendszeresen ellenőriztük, hogy mind az aluldozírozást, mind a túladagolást elkerüljük. Az irodalomban a tanulmányok nagy részében a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel mellett normális szérumkalcium- és D-vitamin-szintet találtak (8, 9, 19, 31). Így volt ez a mi betegeink esetében is (lásd *1. és 2. táblázat*).

Vizsgálták az osteocalcin működése szempontjából fontos *K-vitamin*-hiány lehetséges szerepét is és megállapították, hogy sok betegben már a K-vitamin-hiány megjelenése előtt diagnosztizálható az osteoporosis (2).

Lehetséges magyarázat a *csont-remodelling* megváltozása. Ellentmondásos közlések ismertek, amelyek egy része *fokozott csontturnover*ről (7, 18, 29) – fokozott csontképzés és reszorpció – számolt be, a tanulmányok elsősorban a menopausás osteoporosis kialakulásában is fontosnak tartott osteoclast-hiperfunkció szerepét emelik ki. Mások az *alacsony csontturnover*t tartják jellegzetesnek és a nem megfelelő osteoblast-funkcióra helyezik a hangsúlyt (9, 19, 31). A csökkent csontképzés szerepére utal, hogy munkacsoportunk egyik előző tanulmányában az osteoblast-funkciót jelző osteocalcin szérumszintjét súlyos cholestasis esetén alacsonyabbnak találta nem alkoholos idült májbetegekben és PBC-s betegekben (33, 34). Vizsgálatunkban az utánkövetés kezdetén is osteoporosisos betegekben magasabb keresztkötés pir/c és D-pir/c-értékeket kaptunk a vizeletben, a kezdetben nem osteoporosisos betegekhez képest. Ez a megfigyelés a fokozott csontturnover – a csontreszorpció – szerepét támasztja alá. Az értékek ugyanakkor a postmenopausás normális tartomány felső harmadába estek. A csontturnover különbözőségére részben magyarázatot adhat továbbá, hogy az utánkövetés kezdetén is osteoporosisos betegek átlagosan 8 évvel voltak idősebbek a vizsgálat elején nem osteoporoticus betegeknél.

In vitro vizsgálatokban a nem konjugált *hyperbilirubinaemia* gátolni tudja az osteoblastok osztódását (20). Az irodalomban a bilirubin szerepéről ellentmondó közlések ismertek (13, 30). A mi vizsgálatunkban nem volt kimutatható kapcsolat a májbetegség biokémiai paraméterei, közöttük a szérumbilirubin és a csont ásványianyag-tartalma között. Magyarázhatja a megfigyelést, hogy a betegek kivétel nélkül ursodeoxycholsav-terápiában részesültek, ami a cholestaticus paramétereket befolyásolta.

A *májbetegség* közvetett vagy közvetlen szerepét támasztja alá, hogy azokban a betegekben, akikben a májbetegség hosszabb ideje állt fenn, gyakrabban volt diagnosztizálható osteopenia, illetve osteoporosis (6, 31). Vizsgálatunkban – a korábbi tanulmányokhoz hasonlóan – fordított kapcsolat volt kimutatható a betegség fennállásának ideje és a BMD-, illetve BMC-értékek között (lásd *1. és 2. táblázat*). Az osteoporosisos betegekben hosszabb ideje állt fenn és előrehaladottabb volt a májbetegség, mint azokban, akikben osteoporosis nem volt kimutatható. Fontos megjegyezni, hogy a betegség kezdetben sokáig tünetmentes lehet, diagnosztizálása az első tünetek megjelenése után akár évekig is elhúzódhat, így a betegség tényleges fennállásának ideje általában nem ismert. Bár direkt kapcsolatot nem sikerült kimutatnunk a biokémiai paraméterek és a BMD-értékek között, a korábbi tanulmányokban és a mi vizsgálatunkban is összefüggés volt kimutatható a betegség stádiuma, fennállása és a csont ásványianyag-tartalma között. Mindezek, arra utalnak, hogy maga a májbetegség – részben eddig ismeretlen mechanizmusok révén – tehető felelőssé a betegségben megfigyelhető szkeletális eltérésekért.

4. táblázat: A kezdetben osteoporosis (t-score >-2,5) és nem osteoporosis postmenopausás PBC-s betegekben mért átlagos éves csontvesztés mértéke (%-ban) és a csontturnover mértékét mutató vizelet piridinolin/kreatinin (pir/c) és deoxipiridinolin/kreatinin (D-pir/c) értékei

	n	Életkor	Stádium	pir/c	D-pir/c	%-os éves értékcsökkenés L2-4	femur	radius
Kezdetben osteoporosis	7	65 ± 10	3,3	173 ± 126	45,2 ± 49,3	-1,7 ± 2,6	-1,5 ± 2,6	-2,1 ± 1,8
Kezdetben nincs osteoporosis	10	57 ± 9	2,6	106 ± 48,5	18,3 ± 6,6	-0,02 ± 0,08	-0,5 ± 2,5	-1,6 ± 1,4
p				0,16	0,08	n.s.	n.s.	n.s.

n = betegek száma; pir/c: pmol piridinolin/mmol kreatinin; D-pir/c: pmol deoxipyridinolin/mmol kreatinin; stádium = a májbetegség „átlagos" stádiuma; érték = átlag ±SD;é n.s. = nem szignifikáns

Egyre több adat utal arra, hogy a citokinek befolyásolják a csont-anyagcserét. A proinflammatorikus citokinek közül az IL-1-béta, a TNF-alfa és az IL-6 fokozzák az osteoclastok aktiválását és osztódását, ezúton az osteoporosis irányába hatnak (1, 35). Ezzel összhangban van, hogy PBC-s betegek szérumában emelkedett IL-6- és TNF-alfa-szintről számoltak be (37). Nem lehet tudni azonban, hogy lokálisan milyen a citokinek koncentrációja és hatása. A kérdés bonyolultságát mutatja, hogy osteoporosisos betegekből és kontrollszemélyekből származó osteoblastsejtek *in vitro* citokin-produkciójában nem találtak különbséget (36). Még sok vizsgálat szükséges, hogy a citokinek szerepét tisztázni lehessen az osteoporosis kialakulásában.

Az osteoporosis kialakulásában *örökletes, genetikai tényezők* szerepe sem zárható ki. Egy tanulmányban a D-vitamin-receptor génjének Bsm I polimorfizmusát vizsgálva a kontrollcsoporthoz képest PBC-s betegekben lényegesen gyakoribb volt a B allél jelenléte (kontrollcsoportban BB: 16%, Bb: 47%, bb: 37%; PBC-ben BB: 45%, Bb: 32%, bb: 22%) (16). A vizsgálatok alapján a B allél jelenléte alacsonyabb BMD-vel, így az osteoporosis fokozott jelenlétével hozható kapcsolatba (5). Eddigi ismeretek szerint PBC-s betegekben a csontvesztés multifaktoriális folyamat, de pontos mechanizmusa nem ismert.

A terápia kérdéséről

A PBC kezelésében új korszakot nyitott az ursodeoxycholsav-kezelés bevezetése. Nagy multicentrikus nemzetközi tanulmányok alapján az ursodeoxycholsav-kezelés nemcsak a laboratóriumi adatokat és az életminőséget javítja, hanem lassítja a betegség lefolyását és megnöveli a májtranszplantációra való alkalmasság idejét is (12, 28). A betegeink mindannyian kaptak ursodeoxycholsav-kezelést. Természetesen ez a kezelés az alapbetegséget nem gyógyítja meg és a csontbetegségre gyakorolt kedvező hatását sem bizonyították még klinikai beteganyagon.

Fontos a *D-vitamin* és a *kalcium* szérumszintjének monitorozása és a szükség szerinti pótlás (21, 25). Irodalmi adatok szerint a betegek D-vitamin-igénye változó, ezért a kezelésnek is individuálisnak kell lennie. Általában 1–1,5 g/napnak megfelelő elemi kalcium bevitele elegendő.

*Ösztrogén*ek adása a mellékhatások (közöttük a cholestasis) miatt ellentmondásos, bár egy kis esetszámú vizsgálatban hatását kedvezőnek találták PBC-s betegekben (15). A hatásmechanizmus talán részben az IL-6-termelés gátlásán keresztül valósul meg, más elképzelések szerint fontosabb az osteoclastok IL-1-re adott válaszának gátlása (32). *Kalcitonin*-terápiának semmilyen kedvező hatása nem volt 6 hónapos utánkövetés során (4). *Fluorid* adása hasonlóan eredménytelen volt, ugyanakkor egy kétéves utánkövetéses vizsgálatban az *etidronat* – talán részben az osteoblastok IL-6-termelésének gátlása által (27) – hatásosnak bizonyult a további csontvesztés megelőzése szempontjából (11).

Konklúzió

Összefoglalva, az osteoporosis előfordulása az általunk vizsgált postmenopausás PBC-s nőbetegekben, a nemzetközi adatokhoz hasonlóan, gyakori volt. A csontvesztés éves mértéke tendenciaszerűen elsősorban azokban a betegekben volt fokozott, akikben már a vizsgálat kezdetén osteoporosis volt kimutatható. Ezekben a betegekben a májbetegség többnyire előrehaladottabb stádiumban volt. Ilyen betegekben a kalcium- és D-vitamin-kezelés mellett a postmenopausás osteoporosis kezelésében bevált gyógyszerek adása indokolt.

A munka az OTKA T022453 és a ETT02-510/96 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Abrahamsen, B., Shalhoub, V., Larson, E. K. és mtsai:* Cytokine RNA levels in transiliac bone biopsies from healthy early postmenopausal women. Bone, 2000, *26*,137–145. – 2. *Aguilar, J. I., Radick, J., Kodali, V. és mtsai:* Bone disease and plasma vitamin K levels in PBC patients. Gastroenterol., 1993, *104*, A868 (absztrakt) – 3. *Arnaud, S. B.:* 25-hydroxyvitamin D3 treatment of bone disease in primary biliary cirrhosis. Gastroenterol., 1982, *83*, 137–149. – 4. *Camisasca, M., Grandinetti, G., Crosignani, A. és mtsai:* Calcitonine therapy for osteodystrophy associated to primary biliary cirrhosis (PBC). Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1991, *3*, s26 (absztrakt) – 5. *Cooper, G., Umbach, D. M.:* Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. J. Bone Miner. Res., 1996, *11*, 1841–1849. – 6. *Crippin, J. S., Jorgensen, R. A., Dickson, E. R. és mtsa:* Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. Am. J. Gastroenterol., 1994, *89*, 47–51. – 7. *Cuthbert, J. A., Pak, C. Y. C., Zerwekh, J. E. és mtsai:* Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the abscence of osteoporosis or osteomalacia. Hepatol., 1984, *4*, 1–8. – 8. *Diamond, T., Stiel, D., Lunzer, M. és mtsai:* Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. Gut, 1990, *31*, 82–87. – 9. *Diamond, T., Stiel, D., Mason, R. és mtsai:* Serum vitamin D metabolites are not responsible for low bone turnover osteoporosis in chronic liver disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1989, *69*, 1234–1238. – 10. *Eastell, R., Dickson, E. R., Hodgson, S. F. és mtsai:* Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. Hepatol., 1991, *14*, 296–300. – 11. *Floreani, A., Zappala, F., Fries, W. és mtsai:* A 3-year pilot study with 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. J. Clin. Gastroenterol., 1997, *24*, 239–244. – 12. *Floreani, A., Zappala, F., Mazetto, M. és mtsai:* Different response to ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis according to the severity of disease. Dig. Dis. Sci., 1994, *39*, 9–14. – 13. *Guanabens, N., Pares, A., Marinoso, L. és mtsai:* Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. Am. J. Gastroenterol., 1990, *85*, 1356–1362. – 14. *Guanabens, N., Pares, A., Monegal, A. és mtsai:* Etidronate versus fluoride treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. Gastroenterol., 1997, *113*, 219–224. – 15. *Guattery, J. M., Faloon, W. W.:* Effect of estradiol upon serum enzymes in primary biliary cirrhosis. Hepatol., 1987, *7*, 737–742. – 16. *Halmos, B., Szalay, F., Cserniczky, T. és mtsai:* Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis. Dig. Dis. Sci., 2000, *45*, 1091–1095. – 17. *Hay, E. J.:* Bone disease in cholestatic liver disease. Gastroenterol., 1995, *108*, 276–283. – 18. *Hodgson, S. F., Dickson, E. R., Eastell, R. és mtsai:* Rates of cancellous bone remodelling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. Bone, 1993, *14*, 819–827. – 19. *Hodgson, S. F., Dickson, E. R., Wahner, H. W. és mtsai:* Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. Ann. Intern. Med., 1985, *103*, 855–860. – 20. *Janes, C. H., Dickson, E. R., Okazaki, R. és mtsai:* Role of hyperbilirubinaemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. J. Clin. Inv., 1995, *95*, 2581–2586. – 21. *Kaplan, M. M., Goldberg, M. J., Matloff, D. S. és mtsai:* Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. Gastroenterol., 1981, *81*,681–685. – 22. *Lindor, K. D., Janes, C. H., Crippin, J. S. és mtsai:* Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? Hepatol., 1995, *21*, 389–392. – 23. *Long, R. G., Meinhard, E., Skinner, R. K. és mtsai:* Clinical, biochemical, and histological studies of osteomalacia, osteoporosis, and parathyroid function in chronic liver disease. Gut, 1978, *19*, 85–90. – 24. *Matloff, D. S., Kaplan, M. M., Neer, R. M. és mtsai:* Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxy-

vitamin D3 treatment. Gastroenterol., 1982, *82,* 97–102. – 25. *Mitchinson, H. C., Malcoln, A. J., Bassendine, M. F. és mtsa:* Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation. Gastroenterol., 1988, *94,* 463–470. – 26. *Monegal, A., Navasa, M., Guanabens, N. és mtsai:* Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. Calcif. Tissue Int., 1997, *60,* 148–154. – 27. *Olmos, J. M., De Vega, T., Perera, L. és mtsai:* Etidronate inhibits the production of IL-6 by osteoblast-like cells. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1999, *8,* 519–522. – 28. *Poupon, R. E., Poupon, B., Balkau, B.:* Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. N. Engl. J. Med., 1994, *330, 1342–1347.* – 29. *Shih, M. S., Anderson, C.:* Does "hepatic osteodystrophy" differ from peripostmenopausal osteoporosis? A histomorphic study. Calcif. Tissue Int., 1987, *41,* 187–191. – 30. *Springer, J. E., Cole, D. E., Rubin, L. A. és mtsai:* Vitamin D receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. Gastroenterol., 2000, *118,* 145–151. – 31. *Stellon, A. J., Webb, A., Compston, J. és mtsa:* Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. Hepatol., 1987, *7,* 137–142. – 32. *Sunyer, T., Lewis, J., Collin-Osbody, P. és mtsa:* Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells. J. Clin. Inv., 1999, *103,* 1409–1418. – 33. *Szalay, F., Goldschmidt, B.:* Changes in serum osteocalcin level during high dose vitamin K1 treatment in primary biliary cirrhosis. Z. Gastroenterol., 1992, *30,* 302 (absztrakt) – 34. *Szalay F., Lakatos P., Németh J. és mtsai:* Osteocalcin szérumszint csökkenése nem alkoholos idült májbetegekben. Orv. Hetil., 1991, *132,* 1301–1305. – 35. *Verbruggen, A., De Clerck, S., Bridts, C. H. és mtsai:* Flow cytometrical determination of interleukin 1beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in monocytes of rheumatoid arthritis patients; relation with parameters of osteoporosis. Cytokine, 1999, *11,* 869–874. – 36. *Walsh, C. A., Birch, M. A., Fraser, W. D. és mtsai:* Cytokine expression by cultured osteoblasts from patients with osteoporotic fractures. Int. J. Exp. Pathol., 2000, *81,* 159–163. – 37. *Yamashiki, M., Kosaka, Y., Nishimura, A. és mtsai:* Analysis of serum cytokine levels in primary biliary cirrhosis patients and healthy adults. J. Clin. Lab. Anal., 1998, *12,* 77–82.

(Lakatos Péter László dr., *Budapest,* Korányi u. 2/A. 1083)

Helyreigazítás

Lugosi László dr. és Molnár Imre dr.: **Terápiás és preventív klinikai vizsgálatok metaanalízise** (Orv. Hetil., 141, *51,* 2779–2784.) című tanulmány „Mintapéldák" rész képletei hibásan jelentek meg.

Az említett rész helyesen:

Mintapéldák

Az orvostudományi kutatási vagy klinikai vizsgálatok metaanalízisének illusztrálására: (i) folytonos változóval mért kezelések hatásának modelljét és (ii) dichotom változóval értékelt védőoltás hatásának modelljét mutatjuk be. A modellek adatainak értékelését statisztikailag validáló szoftverrel végeztük (14).

Magyarázat a metaanalízist bemutató két táblázatban szereplő statisztikai fogalmak és nullhipotézisek (H_0) értelmezéséhez. Az alább megadott alapképletekhez több, a varianciákkal és a mintaelemszámokkal súlyozott összetett képlet tartozik (5). Az összes képlet leírását a szerzők kérésre elküldik.

Jelölések:

n:	vizsgálatok száma
i, c:	az i hatás és a közös hatás indexei (i = 1...n)
H_i, H_C:	az i és a közös hatások jelölése
var (H_i), var (H_C):	az i és a közös hatások varianciája
H (LL, UL):	a hatások konfidenciahatárai (2 α szinten)
w:	a hatások súlyozó faktora

*Az 1. táblázat*hoz folytonos változóval mért vizsgálat esetén:

Asszociáció fix modellben. $H_0: z = H_c / \sqrt{(\mathrm{var}(H_c))}$; *azaz,* az egyes vizsgálatok kezelt és kontrollcsoport átlagérték különbségeire becsült standard hatásokból számított közös standard hatás értéke = 0,0.

Homogenitás fix modellben.

$$H_0: \chi^2_{n-1} = \sum_{i=1}^{n} (H_i - H_c)^2 / \mathrm{var}(H_i);$$

azaz, az egyes vizsgálatok standard hatásai azonosak.

Random modellek. Az asszociáció és a homogenitás H_0 képletei a random modellben azonosak a fix modell képleteivel. A random modell, a fix modellel ellentétben, nem tételezi fel azt, hogy a standard hatások azonosak, csak azt, hogy normális eloszlást követnek. Az eltérés a varianciák számításában van.

A hatást értékelő metaanalízis modellek összehasonlítását az asszociációra és homogenitásra kiszámított minimális p-értékek alapján végzik.

*A 2. táblázat*hoz dichotom változóval meghatározott vizsgálatok hipotézisvizsgálata esetén:

2×2-es táblázatból

a	*b*
c	*d*

a kezeléshatások különbsége:

Oltottakból (kezeltekből) beteg %: a/a+b
Nem oltottakból (nem kezeltekből) beteg %: c/c+d
Relatív-Risk (RR): (a/a+b)/(c/c+d)
Védőhatás (VH) %-ban: 1-RR

Stouffer: $z = \sum_{i=1}^{n} abs(z_i) / \sqrt{n}$; *ahol:* z_i a 2×2-es táblázatok z-értékei.

Fisher: $\chi^2_{2*n} = -2 * \sum_{i=1}^{n} \ln(p_i)$; *ahol:* p_i a z_i-hez tartozó p-érték.

Asszociáció; 1n (RR)

$H_0: \chi^2_1 = (\sum_{i=1}^{n} w_i * H_i)^2 / \sum_{i=1}^{n} w_i$ *azaz,* az egyes vizsgálatok kezelt és kontrollcsoportjai RR-értékeiből számított közös 1nRR = 0,0.

Homogenitás; 1n (RR)

$$H_0: \chi^2_{n-1} = \sum_{i=1}^{n} w_i * H_i^2 - (\sum_{i=1}^{n} w_i * H_i)^2 / \sum_{i=1}^{n} w_i$$

azaz, az egyes vizsgálatok táblázataiból becsült RR-értékek egymással azonosak.

Asszociáció és homogenitás a „Risk-Diff." alapján. Az elv az 1n (RR) értékelésével azonos. A különbség csak a H_i és a var(H_i) értékeket számító és behelyettesítő formulában van.

A módszerek (modellek) összehasonlítását az asszociációs és a homogenitás vizsgálatokra kiszámított χ^2-értékekhez tartozó p-értékek alapján végzik.

A hibáért a szerzők és olvasóink elnézést kérjük.

Szerkesztőség

Helicobacter pylori cagA, vacA genotípusának meghatározása real-time PCR módszerrel

Ruzsovics Ágnes dr., Molnár Béla dr., Unger Zsuzsa dr., Tulassay Zsolt dr. és Prónai László dr.

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

A Helicobacter pylori (H. pylori) cagA génjének jelenléte fokozza a gyomornyálkahártya proliferációját és a baktérium virulenciájának mutatója, a vacA gén súlyos gyomornyálkahártya-gyulladást idéz elő. E tanulmány célja a H. pylori cagA, valamint vacA genotípusának meghatározása real-time PCR-technikával, a dupla szálú DNS (dsDNS)-specifikus SYBR Green I. festéket alkalmazva. Az eredményeket két immunhisztokémiai módszerrel vetették össze. A szerzők 43 beteg paraffinba ágyazott szövetmintáit vizsgálták szövettani, epidermális növekedési faktor-receptor (EGFR), proliferáló sejtmag antigén (PCNA) immunhisztokémiai módszerrel és real-time PCR olvadáspont-analízissel LightCycler™ készüléken. A PCR és a szövettani diagnózis eredményei cagA esetében 57%-ban, vacA esetében 58%-ban egyeztek. Statisztikailag szignifikáns különbséget találtak a gyomornyálkahártya gyulladása és a fokozott sejtproliferáció között ($p = 0,02$). A szövettani diagnózis és a baktérium genotípusa közötti kapcsolat vizsgálatakor cagA jelenlétében a gastritis csoportban ($p = 0,003$), vacA jelenlétében az intestinalis metaplasia csoportban találtak szignifikáns különbséget az ép epithelhez viszonyítva ($p = 0,045$). Intestinalis metaplasia esetében a cagA jelenléte és az EGFR expressziója szignifikáns kapcsolatot mutatott ($p = 0,0418$). Eredményeik is alátámasztják, azt a megfigyelést, mely arra utal, hogy cagA-pozitív H. pylori törzzsel történő fertőzés fokozott sejtproliferációt vált ki és növeli az intestinalis metaplasia kialakulásának esélyét. A vacA-pozitív H. pylori fertőzés gátolja az EGFR szignáltranszdukciós folyamatait, amelyek befolyásolják a mucosa regenerációját. Intestinalis metaplasia és gyomorrák esetében az EGFR és a H. pylori szerepe nem teljesen tisztázott. A szerzők módszere alkalmasnak látszik a H. pylori genotípusának meghatározására.

Kulcsszavak: Helicobacter pylori, genotípus, real-time PCR, immunhisztokémia

Determination of cagA, vacA genotypes of Helicobacter pylori with real-time PCR method. Presence of cagA gene of Helicobacter pylori (H. pylori) increases proliferation of stomach mucosa and it is an index of raised virulence of the bacteria. The vacA gene of H. pylori induces a serious inflammation of stomach. The purpose of this study was to determine cagA and vacA genotypes of H. pylori using real-time polymerase chain reaction (PCR) method with the double strain DNA-(dsDNA) binding SYBR Green I. dye. Results were compared with those of two immunohistochemical methods. 43 patients' paraffin embedded biopsy tissue samples were examined by histology, epidermal growth factor receptor (EGFR), proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunohistochemistry and melting curve analysis of real-time PCR using LightCycler instrument. Results of histology and real-time PCR from gastric biopsies correlated in 57% of cag acases and in 58% of vac cases. Significant difference was detected between normal and gastritis cases in the presence of cagA gene ($p = 0.003$) and between normal epithel and intestinal metaplasia cases in the presence of vacA gene ($p = 0.045$) by investigation of association of histology and genotype of bacterium. Statisticaly significant difference ($p = 0.02$) was found between increased cell proliferation and the presence of gastritis. Significant correlation was found between the presence of cagA gene and EGFR expression in intestinal metaplasia cases ($p = 0.0418$). Results underlie the statistics that infection with cagA positive H. pylori strain increases the cell proliferation on the stomach mucosa and raises the chance of development of intestinal metaplasia. Infection with vacA positive H. pylori inhibits the signal-transduction pathway of EGFR, which influences mechanisms of mucosa repair. The role of EGFR and H. pylori infection is yet unclear in intestinal metaplasia and cancer. The authors' method seem to be suitable for determination of genotypes of H. pylori.

Key words: Helicobacter pylori, genotype, real-time PCR, immunohistochemistry

A H. pylori jelenléte nem jelenti törvényszerűen azt, hogy H. pylori-val asszociált betegségek is kialakulnak. Ennek több oka közül a gazdaszervezet heterogén genetikai tényezői, a betegek eltérő szociális helyzete és a különböző H. pylori genotípus jelenléte a legfontosabbak. A H. pylori különböző genotípusai napjainkban a vizsgálatok előterébe kerültek a gyomornyálkahártya-epithelsejt károsodásában betöltött fontos szerepük miatt. Számos vizsgálat mutatta, hogy a cagA gén (cytotoxin associated gene) jelenléte a növekvő virulencia mutatója és egyben stimulálja a mucosa sejtproliferációját, amely a malignus transzformáció kialakulásának kedvez (13). A vacA gén (vakuolizáló citotoxin) súlyos gyomornyálkahártya-gyulladást okoz (13, 18). A baktérium fekélyképződést elősegítő és a fekély gyógyulását gátló hatásának mechanizmusa azonban még nem teljesen ismert. A gyomornyálkahártya védekező mechanizmusa és a folyamatos sejtmegújulás és proliferáció felelős a mucosa integritásának fenn-

tartásáért és a gyulladás, valamint a fekély gyógyulásáért. E mechanizmus legfontosabb tényezője az epidermális növekedési faktor (epidermal growth factor; EGF) és receptora (EGFR). A nyálkahártya-sérülés helyén az EGFR eloszlása megváltozik, a helyileg felszaporodó EGF fokozott EGFR-expressziót vált ki (3).

Az 1980-as évek eleje óta a molekuláris biológiai eljárások robbanásszerűen fejlődtek. A nukleinsav-kimutatási módszerekben hatalmas előrelépést jelentett a szenzitív polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction; PCR) kidolgozása. A reakciótermékek specifikus detektálásán kívül napjainkban azonban felmerült a gyorsaság, egyszerűség, biztonság, kvantitativitás és reprodukálhatóság igénye is. A real-time PCR, vagy LightCycler™, amely a leggyorsabb thermocycler, megfelel ezeknek az elvárásoknak. A legfontosabb jellemzője ezen új, a fluoreszcencia elvén működő technológiának, hogy egyazon reakciókapillárisban történik az amplifikáció és a kiértékelés folyamata. A PCR folyamán a reakcióelegyhez adott fluoreszcens festék gerjesztővé válik és a keletkező fluoreszcens jeleket a készülékbe beépített Rodenstock fotométer real-time detektálja. A műszer által létrehozott kinetikus görbe kvantitatív értékelésre is alkalmas, egy előzetesen felvett kalibráció és a beépített software segítségével (1, 5). A készülék olvadáspont-analízisre is lehetőséget ad, azáltal, hogy a hőmérséklet lassú, denaturációig történő emelésének hatására a fluoreszcens emisszió hirtelen lecsökken annál a hőmérsékletnél (olvadási hőmérséklet; Tm), ahol a festék ledisszociál a templátról. Ezen változás negatív deriváltját ábrázolja a készülék olvadási görbeként (melting curve [12]).

Tanulmányunkban a real-time PCR olvadáspont-analízis módszerét alkalmaztuk H. pylori különböző genotípusának meghatározására paraffinba ágyazott biopsziás szövetmintából. A fluoreszcens protokollhoz dupla szálú DNS (dsDNS)-specifikus festéket (SYBR Green I) használtunk, amely a PCR során képződő DNS-kettősszálhoz kötődve válik gerjesztővé (7). Eredményeinket összevetettük az endoszkópos és szövettani diagnózissal, valamint az EGFR és az epithelsejtek proliferációs képességét bemutató proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunhisztokémiai festés eredményével.

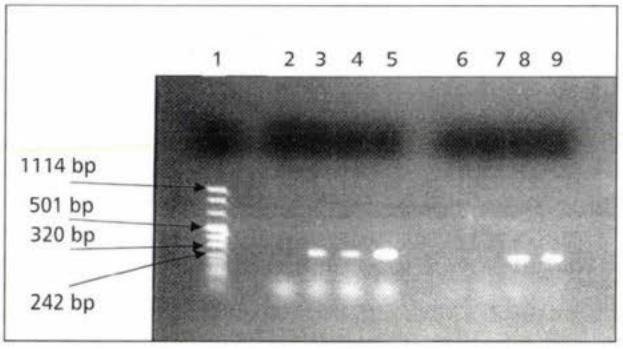
Anyagok és módszerek

43 beteg (21 férfi, 22 nő, átlagéletkor: 62,2 [25–89] év) gasztroszkópos biopsziás mintáit vizsgáltuk. A paraffinba ágyazott szövetmintákat a szövettani diagnózis alapján csoportosítottuk a következőképpen: ép gyomorepithel (n = 3), krónikus gastritis (n = 12), krónikus gastritis intestinalis metaplasiával (n = 3), H. pylori-asszociált gastritis (n = 17), H. pylori-asszociált gastritis intestinalis metaplasiával (n = 6) és gyomorcarcinoma (n = 2). A H. pylori meghatározását ureáz gyorstesszttel, valamint módosított Giemsa-festéssel történő szövettani értékeléssel végeztük.

Real-time PCR protokoll

A paraffinblokkokból három, egyenként 10 μm vastagságú metszetet vágtunk és helyeztünk Eppendorf csőbe. A deparaffinálás a hagyományos xilol és abszolút alkohol segítségével történt.

A nukleinsav izolálását a biopsziás mintákból a High Pure PCR Template Preparation Kittel (Roche Molecular Biochemicals, Germany) végeztük, a gyártó ajánlása alapján. Az izolálás során a bakteriális DNS feltárására lizozim enzimet (Sigma-Aldrich Chemie GmbH., Germany) használtunk. Így 200 μl izolált genom DNS-t nyertünk, amelyből 2 μl aliquotot adtunk a PCR-hez. A templát DNS koncentrációját 260 nm-en spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg. A korábban már közölt primereket alaptisztítással és sómentesítve szintetizáltattuk (Amersham Pharmacia Biotech, Germany) (4, 13). A szenz 5'-ATA ATG CTA AAT TAG ACA ACT TGA GCGA-3' és az anti-szenz 5'-TTA GAA TAA TCA ACA AAC ATC ACG CCAT-3'



1. ábra: cagA (297 bp) és vacA (259 bp) génszakasz kimutatása, gélelektroforézis
1: DNA Molecular Weight Marker VIII. (0,019–1,11 kbp), 2–5: cagA kimutatása (2: negatív kontroll, 3: cagA+ szövetminta, 4: 26 695 H. pylori, 5: TK 1054 H. pylori), 6–9: vacA kimutatása (6: negatív kontroll, 7: vacA- szövetminta, 8: 26 695 H. pylori, 9: TK 1054 H. pylori)

primer a 297bp molekulasúlyú lcagA génszekvencia kimutatására alkalmas, amely a cagA gén középső régiójának jelenlétét reprezentálja. A 259bp molekulasúlyú vacA gén kimutatására a vacA szenz primer: 5'-ATG GAA ATA CAA CAA ACA CAC-3' és az anti-szenz 5'-CTG CTT GAA TGC GCC AAAC-3' primert használtuk. Pozitív kontrollként a 26 695 és a TK 1054 cagA+, vacA+ H. pylori törzs 15×10^7 baktérium/ml (0,5 McFarland), 8,02 μg/ml DNS koncentrációjú oldatát alkalmaztuk. A negatív kontrollban a templát DNS-t PCR-vízzel helyettesítettük. A kontrollok és a primerek alkalmazhatóságát gélelektroforézissel ellenőriztük *(1. ábra)*.

A 20 μl PCR reakcióelegy a LightCycler–DNA Master SYBR Green I. Kit (Roche Molecular Biochemicals, Germany) leírásának megfelelően 2–2 μl primert (0,5 μM végkoncentrációjú), 2 μl genom DNS-t, 2,4 μl 4mM koncentrációjú $MgCl_2$-oldatot és 2 μl SYBR Green I festékoldatot tartalmazott. A kit festékoldata magában foglalta a nukleotidokat, Taq DNA polimerázt és a reakciópuffert. A reakcióelegy 5 μl-ét üvegkapillárisba pipettáztuk (Idaho Technology, Idaho Falls, USA), majd rövid centrifugálás után a LightCycler LC 24 készülékbe helyeztük (Idaho Technology, Idaho Falls, USA). CagA-kimutatás esetén az amplifikáció 94 °C, 2 s denaturációs (46 °C, 4 s) közelítés és (72 °C, 12 s) extenziós lépésből, vacA esetén 94 °C, 0 s denaturációs (45,5 °C, 3 s) közelítés és (72 °C, 10 s) extenziós lépésből állt 40 cikluson keresztül. A fluoreszcens jelet minden ciklus extenziólépésének végén detektáltuk az F1/1 szűrőt használva. Az amplifikációt olvadáspont-analízis követte a hőmérséklet lassú (0,1 °C/s) emelésével, cagA esetén 56-tól 94 °C-ig, vacA esetében 55-től 94 °C-ig. A fluoreszcenciát folyamatosan detektáltuk (6, 8, 11). A teljes vizsgálati idő mintegy 1,5 órát vett igénybe.

Immunhisztokémia

A paraffinba ágyazott biopsziás szövetmintából 4 μm vastagságú metszetek kerültek tárgylemezre. Az immunhisztokémiai festést megelőzően a metszeteket deparaffináltuk a hagyományos xilol és rehidráló alkoholsor segítségével.

EGFR

Deparaffinálás után az endogén peroxidáz blokkolására 30%-os hidrogén-peroxid-metanolos kezelés történt 30 percig. Foszfátpufferes (phosphat-buffer saline; PBS) lemosást követően a mintákat kétszer 7 percig citrát-pufferbe (Antigen Retrieval Citrate, Biogenex) helyeztük. Ismételt PBS-es lemosás után a mintákat kecskeszérummal 20 percig, szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd ezt az elsődleges antitest 1:100 arányú hígításával másnapig szobahőmérsékleten folytattuk (Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc., USA). PBS-sel történő lemosás után 60 percig a másodlagos antitesttel inkubáltuk. A minták lemosása után 45 percig streptavidin peroxidázzal inkubáltuk (LSAB2 Kit Peroxidase, DAKO). Végső PBS-es lemosás után az EGFR antigéneket DAB-oldattal tettük láthatóvá, valamint hematoxylinnel háttérfestést végeztünk. Pozitív kontroll egy ismert EGFR-pozitív pancreastumoros szövetminta volt, negatív kontroll-

ként ugyanazt az EGFR-pozitív pancreas-tumorszövetet használtuk, azonban elsődleges antitest helyett PBS-ben inkubáltuk.

A minták kiértékelését a korábban már leírt módon, a mucosa 6 különböző részén 500, egymást követő sejt számlálásával végeztük, a pozitív sejtek számának százalékos aránya alapján. A kiértékelést két, egymástól független vizsgáló végezte a szövettani diagnózisok ismerete nélkül (3, 15).

PCNA

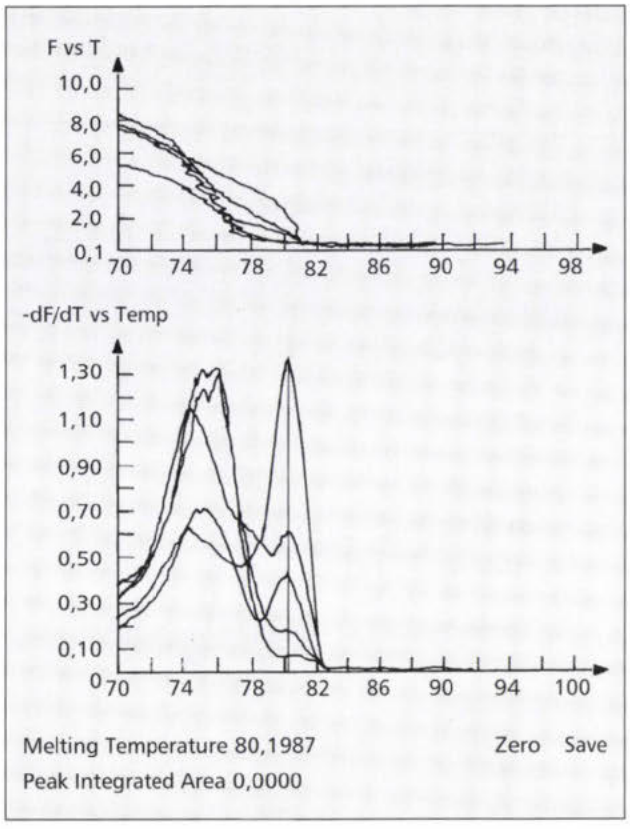
A deparaffinálást követően 30%-os hidrogén-peroxid-metanol 1:100 arányú hígításával blokkoltuk az endogén peroxidáz hatását, majd a mintákat citrát-pufferben (pH 6,0) mikrohullámon inkubáltuk (750 Watt; 5 percig). PBS-es lemosás után a nem specifikus antitestek lekötését 20 percig 1%-os bovin szérumalbuminnal végeztük. Ezután a metszeteket 1:80 arányban, normál szérumban hígított anti-PCNA antitesttel (Monoclonal Mouse Anti-PCNA Clone PC 10, DAKO) 90 percig 37 °C-on inkubáltuk. A minták biotinizált másodlagos antitesttel (antinyúl és anti-egér IgG) 30 percig, majd PBS-es lemosás után streptavidin konjugált peroxidázzal 25 percig inkubáltuk (LSAB2 Kit Peroxidase, DAKO). Végső PBS-es lemosás után a metszeteket 15 percre aminoetilkarbazol (AEC)-ba helyeztük, háttérfestésnek hematoxylint használtunk. Pozitív kontroll egy ismert PCNA-pozitív metszett volt, negatív kontrollként az elsődleges antitest helyett a PBS-ben inkubált metszet szolgált. A proliferáció kiértékeléshez használt PCNA LI (labeling index) értékét a pozitív sejtek %-os aránya adta (3, 17).

Statisztikai értékelés

Az eredmények kiértékeléséhez a CSS Statistica software program ANOVA módszerét, a kétmintás t-próbát, korrelációanalízist és a χ^2-próbát használtuk. A nullhipotézist a $p < 0,05$ eredmény esetén vetettük el. További értékeléshez az LSD (least squares deviation)-tesztet alkalmaztuk.

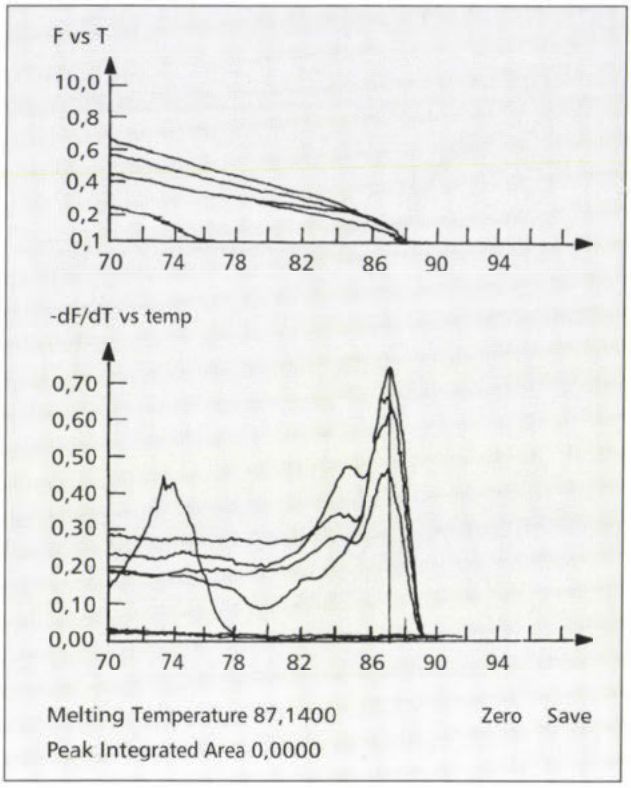
Eredmények

H. pylori cagA és vacA genotípusának meghatározását végeztük fluoreszcens monitorozással a real-time PCR–DNS amplifikációs és olvadáspont-analízis módszerével, dupla szálú DNS-specifikus SYBR Green I. festéket alkalmazva. Az amplifikáció 40 ciklusát kísértük figyelemmel, a minták genom DNS-ét templátmentes kontrollt használva. A fluoreszcens jelet az amplifikáció minden egyes ciklusának extenziós fázisa végén mértük, amely exponenciálisan növekedett azon ciklusnál, amelynél a keresett termék felhalmozódott (16). A fluoreszcencia cagA esetében a 28. ciklusnál, míg vacA meghatározásánál a 30–32. ciklusnál mutatott növekvő tendenciát, amint a SYBR Green I. kötődött a dupla szálú amplikonokhoz. Ez a fluoreszcencia-növekedés a DNS-mentes kontrollnál elmaradt. Az amplifikált termék olvadási hőmérsékletének meghatározása közvetlenül követte a PCR utolsó ciklusát. A minta lassú melegítésének hatására a fluoreszcencia gyorsan csökkent, amint a festék levált a szétváló dsDNS szálakról. Az olvadási hőmérsékletnél a fluoreszcencia kinetikája hirtelen megváltozott. E markáns változás amplikon-függő, általában a 70–90 °C-os tartományba esik. A detektált fluoreszcens jel negatív deriváltját a készülék software olvadási görbeként ábrázolja. Az olvadási hőmérséklet vizsgálata alapján elkülöníthetők a specifikus és nem specifikus reakciótermékek. A nem specifikus termékek olvadási görbéje széles, hiányzik a határozott fluoreszcenciaátmenet és az alacsonyabb hőmérsékleti tartományba esik. Ezzel szemben a specifikus PCR-termékek olvadási görbéje a Tm-nél éles átmenetet mutat és a fluoreszcencia hirtelen a háttérszintre esik (10, 12). A cagA olvadási hőmérsékletét 80,2 °C-nak, vacA Tm-jét 87,1 °C-nak találtuk. A negatív kontroll minden esetben széles olvadási csúcsot mutatott az alacsonyabb hőmérsékleti tartományban *(2. és 3. ábra)*. CagA és vacA primereket használva PCR amplifikációs termék csak a H. pylori templát DNS esetén volt kimutatható, más baktériumok *(E. coli, Campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Streptococcus A és Streptococcus B)* nem adtak pozitív eredményt *(4. ábra)*. A minták genotípusának meghatározása a real-time készüléket használva, 1,5 óra alatt teljesül, szemben a hagyományos PCR 6 órás protokolljával.



2. ábra: H. pylori cagA genotípusának meghatározása real-time PCR olvadáspont-analízis módszerével
Felső grafikon a fluoreszcenciát ábrázolja a hőmérséklet függvényében, az alsó grafikon ennek negatív deriváltját mutatja, amely az amplikonra jellegzetes olvadási görbét adja. 70–78 °C tartományban a nem specifikus termékek széles olvadási görbéje látható.

Hisztológia, real-time PCR és immunhisztokémiai festés összehasonlítását végeztük el biopsziás mintákból. LightCycler-rel végzett vizsgálattal 23 minta volt cagA-pozitív és 9 minta vacA-pozitív, 4 esetben mindkét gén kimutatható volt. A hisztológia és a real-time PCR eredménye egyezett a cagA meghatározásánál az esetek 57%-ában (14 pozitív és 11 negatív), vacA vizsgálatakor az esetek 58%-ában (7 pozitív, 18 negatív). Mindkét gén kimutatásánál 18 esetben adódott eltérés a PCR eredménye és a baktérium szövettani kimutatása között *(1. táblázat)*. Szignifikáns összefüggést a baktérium genotípusa és a hisztológiai baktérium kimutatása között sem cagA ($p = 0,90$), sem vacA ($p = 0,10$) esetében nem találtunk. A szövettani diagnózis és a baktérium genotípusa közötti kapcsolat vizsgálatakor cagA jelenlétében a gastritis-csoportban ($p = 0,003$), vacA jelenlétében az intestinalis metaplasiás

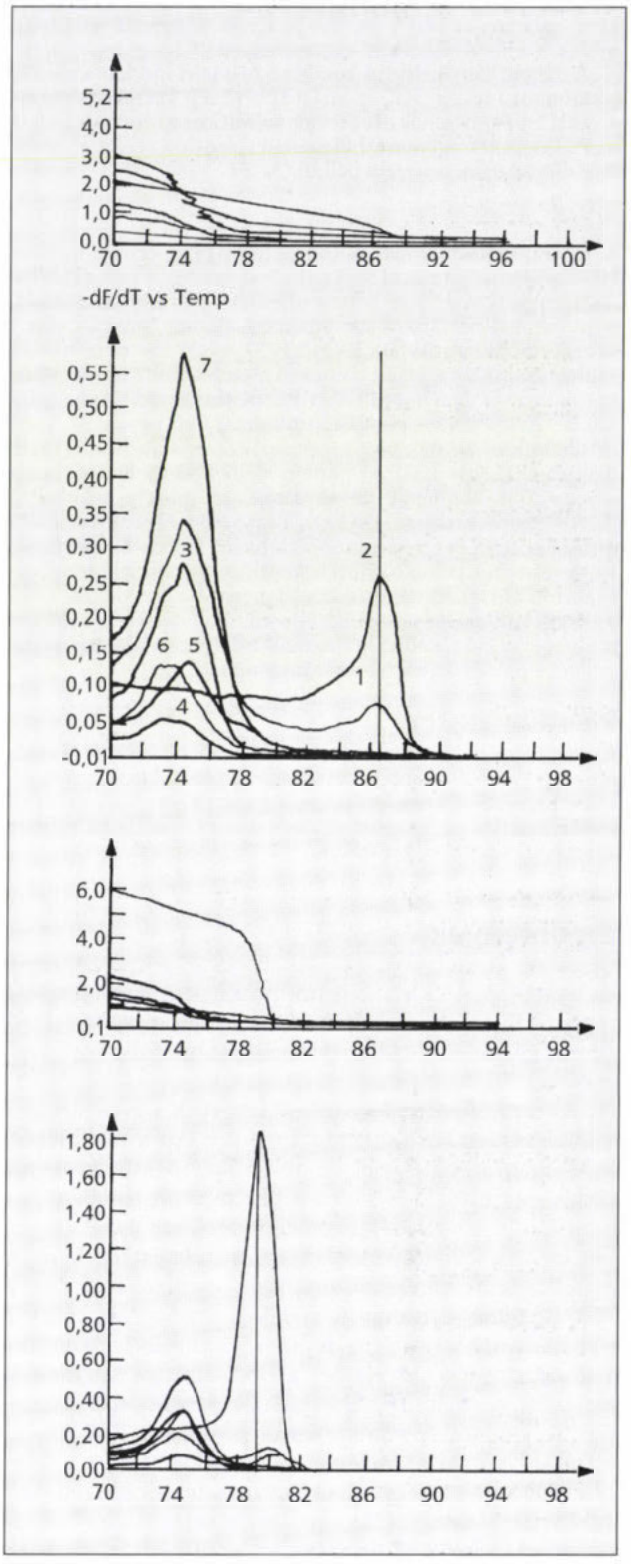


3. ábra: H. pylori vacA genotípusának meghatározása real-time PCR olvadáspont-analízis módszerével
Felső grafikon: fluoreszcencia a hőmérséklet függvényében, alsó grafikon: ennek negatív deriváltja.

gastritis esetén találtunk szignifikáns különbséget az ép epithelhez viszonyítva (p = 0,045) *(2. táblázat)*. A fokozott sejtproliferáció és a nyálkahártya-gyulladás jelenléte között szignifikáns kapcsolatot találtunk (p = 0,02), cagA jelenlétében a kapcsolat p = 0,05-nek adódott. A vacA jelenléte és az EGFR expressziója között szoros, de nem szignifikáns negatív korrelációt találtunk (p = -0,06). Intestinalis metaplasiás minták esetében a cagA jelenléte és az EGFR expressziója között szignifikáns különbség volt kimutatható (p = 0,0418) *(3. táblázat)*.

Megbeszélés

A H. pylori-fertőzés késlelteti a fekély gyógyulását és lehetőséget teremt a fekély kiújulására. Számos vizsgálat fokozott sejtproliferációt igazolt H. pylori-asszociált gastritisben, azonban ez inkább a gazdaszervezet következményes válasza a sejtkárosodásra, mintsem a baktérium közvetlen hatása (17). A baktérium toxikus hatása közvetlenül gátolja az epithelsejtek proliferációs képességét, ezzel kedvez a fekélyképződésnek és késlelteti annak gyógyulását (15, 17). A fertőzött gyomornyálkahártyán fokozódik az EGFR-expresszió, ez azonban nem tudja ellensúlyozni a H. pylori hatását, mivel a baktérium csökkenti a gyomorepithel EGF-stimulálta sejtproliferációját, az EGF specifikus kötődését a receptorához, valamint gátolja az EGF szabályozta szignáltranszdukciós reakció-utat. Ezeket a hatásokat különösen a vacA genotípushoz tartozó H. pylori törzsek esetén mutatták ki (18). A H. pylori szerepe a fekélybetegség kialakulásában további kérdéseket is



4. ábra: cagA és vacA gén kimutatása különböző baktériumokból real-time PCR olvadáspont-analízis módszerével
Felső grafikonok: vacA-kimutatás, alsó grafikonok: cagA-kimutatás. (1. H. pylori, 2. H. pylori, 3. E. coli, 4. Campylobacter coli, 5. Campylobacter jejuni, 6. Streptococcus A, 7. Streptococcus B)

felvet, mivel a fekélyképződés folyamatát a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) szedése is jelentősen befolyásolja (4). Mivel a baktérium fekélyképződésben betöltött

1. táblázat: Szövettani vizsgálattal megállapított H. pylori-status és PCR cagA-, vacA-meghatározás eredményeinek összehasonlítása

	Szövettan		
	H. pylori		összesen
	pozitív	negatív	
PCR			
vacA pozitív	7	2	9
vacA negatív	16	18	34
Összesen	23	20	43
PCR			
cagA-pozitív	14	9	23
cagA-negatív	9	11	20
Összesen	23	20	43

2. táblázat: A H. pylori genotípusai és a szövettani csoportok közötti kapcsolat, χ^2-próba

Szövettan	CagA 1. ép epithel	VacA 1. ép epithel
1. ép epithel	–	–
2. gastritis	p = 0,0036 N.S.	p = 0,1824 N.S.
3. gastritis intestinalis metaplasiával	p = 0,6831 N.S.	p = 0,0455
4. carcinoma	P = 0,6717 N.S.	p = 0,4795 N.S.

szignifikáns különbség: <0,05
N.S.=nem szignifikáns

3. táblázat: Intestinalis metaplasiás és gastritises minták H.pylori-genotípusa és az immunhisztokémiai festések átlag- és szórásértékei

	PCNA átlag és szórás	EGFR átlag és szórás
Intestinalis metaplasia		
cagA-negatív	49,33 ± 27,54	27,80 ± 31,60*
cagA-pozitív	50,84 ± 12,22	56,33 ± 26,65*
vacA-negatív	46,86 ± 21,68	43,85 ± 29,81
vacA-pozitív	7,115 ± 0,0	1,0 ± 0,0
Gastritis		
cagA-negatív	52,74 ± 22,01	41,60 ± 24,08
cagA-pozitív	52,37 ± 21,19	45,88 ± 19,79
vacA-negatív	46,80 ± 19,29	44,32 ± 21,84
vacA-pozitív	62,77 ± 20,81	44,40 ± 20,59

*szignifikáns különbség: p<0,05

szerepe részleteiben még nem ismert, a figyelem a H. pylori különböző genotípusainak megismerése felé terelődött. A számos vizsgálómódszer mellett a real-time PCR a vizsgálatok új távlatait nyitotta meg.

Munkánkban a H. pylori cagA és vacA genotípusának meghatározását végeztük, LightCycler készülék olvadáspont-kimutatás módszerével, amely egyszerű termék-megkülönböztetési protokollt kínál. A kapott eredményeknek a hisztológiával és az immunhisztokémiai módszerek eredményeivel való összevetése szignifikáns negatív korrelációt mutatott az EGFR expressziója és a vacA gén jelenléte esetén. Intestinalis metaplasiás minták vizsgálatakor a cagA jelenléte és az EGFR expressziója között szignifikáns különbséget találtunk. Szoros kapcsolat volt kimutatható a cagA gén jelenléte és a fokozott sejtproliferáció között, amely szignifikáns emelkedést mutatott gyomornyálkahártya-gyulladás esetén. Szignifikáns különbséget találtunk gastritis és peptikus fekélybetegség kialakulása között vacA jelenlétében. Eredményeink egyeznek azzal a megfigyeléssel, amely szerint a cagA-pozitív H. pylori törzzsel történő fertőzés fokozottabb sejtproliferációt okoz egyéb, olyan károsító tényezőkkel társulva, mint a fokozott szöveti szabadgyök-termelés vagy a csökkent intragasztrikus aszkorbinsav-szint (13). A cagA fehérje legfontosabb tulajdonsága az IL-8 epithelialis kiválasztását fokozó képessége, amely súlyos epithelkárosodáshoz vezet (14). Ismeretes, hogy a H. pylori-fertőzés szerepet játszhat az intestinalis metaplasia kialakulásában, annak ellenére, hogy a baktérium ritkán mutatható ki a metaplasticus gyomornyálkahártyában. Az intestinalis metaplasia területén a megváltozott milliő, a szekretoros IgA felszaporodása, valamint a csökkent aciditás magyarázhatja a H. pylori kolonizációjának csökkenését. A szekretoros IgA felszaporodása a gyomornedvben fontos lehet a baktérium epithelfelszínhez történő adhéziójának gátlásában, a csökkent aciditás pedig gátolja a proliferációt. A H. pylori-szeropozitivitás (anti-H. pylori IgG) azonban igen gyakori intestinalis metaplasiás betegekben, holott az organizmus hisztológiai módszerrel nem mutatható ki a gyomornyálkahártyából (9). Ismert a dysplasia és/vagy intestinalis metaplasia és a fokozott EGF-expresszió szoros kapcsolata, valamint az EGFR sejtproliferációt stimuláló hatása, amely leginkább a protoonkogén c-fos és c-myc indukcióján keresztül valósul meg. Intestinalis metaplasia és gyomorrák esetében az EGFR és a H. pylori-fertőzés szerepe és kapcsolata nem teljesen ismert, feltételezhetően a károsodott, metaplasticus szövet elveszti kontrollját a sejtnövekedés és proliferáció szabályozása felett, ami daganat kialakulásának kedvez. Lehetséges, hogy a H. pylori-fertőzés növeli a mucosa érzékenységét más mutagén és karcinogén tényezőkkel szemben (2). Leírták a vacA gén sejtproliferációt gátló képességét, azonban lényegesen jelentősebb az EGF receptorához történő kötődése és az EGFR foszforilációját gátló hatása, amely gátolja a mucosalis repair mechanizmust (3, 15). A real-time PCR vizsgálatunk eredményének eltérése a hisztológiai vizsgálattal megállapított H. pylori-statustól feltehetően a szövettani értékelés nem megfelelő érzékenységéből adódik. A real-time PCR-vizsgálat érzékenysége és kvantitatív analízis módszere további értékes információkkal szolgálhat a H. pylori jelenlétéről és szerepéről. Az összetett H. pylori törzsekkel fertőzöttek arányát azonban még PCR-technikával is nehéz felbecsülni, mivel: 1. csak egy biopsziás mintát vizsgálunk, amely nem informál a gyomor más részén megtelepedett baktérium-törzsekről, 2. a cagA-pozitív és cagA-negatív H. pylori-törzsek szimultán kolonizációra is képesek és a nagyobb denzitású „benövi" a kisebb sűrűségű baktériumkolóniát, amely befolyásolja a PCR eredményét (13).

Eredményeink igazolják, hogy a H. pylori genotípusainak meghatározása LightCycler készüléken szenzitív és igen gyors módszer, amelynek számos előnye van a hagyományos PCR-technikával szemben. Zárt kapilláris rendszere miatt jelentősen csökken a PCR-termékek kontaminációja, gyorsasága és olvadáspont-analízis módszere egyszerű termékmegkülönböztetést tesz lehetővé.

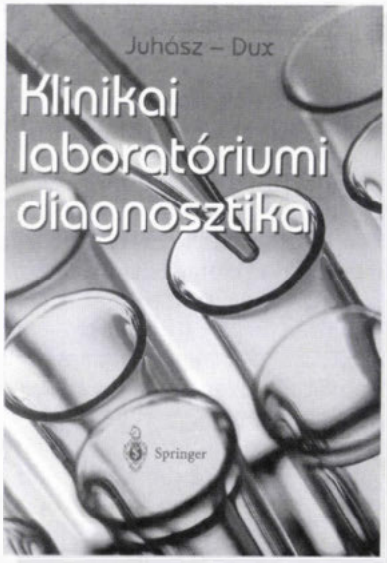
Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozunk Szentmihályi Anna dr.-nak (Országos Közegészségügyi Intézet) és Hiroyuki Yamaguchi dr.-nak (Dept. of Microbiology Kyorin University School of Medicine Tokyo, Japan) munkánkhoz nyújtott segítségükért.

IRODALOM: 1. *Costa, J. M., Ernault, P., Bretagne, S.:* Rapid and quantitative detection of Toxoplasma gondii by PCR. Biochemica, 1999, *3*, 6–8. – 2. *Granelli, P., Fichera, G., Zennaro, F. és mtsai:* Expression of the Epidermal Growth Factor receptor gene in human intestinal metaplasia: a preliminary report. Scand. J. Gastroenterol., 1997, *32*, 485–489. – 3. *Konturek, P. C., Bobrzynski, A., Konturek, S. J. és mtsai:* Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha in duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia patients before and after Helicobacter pylori eradication. Scand. J. Gastroenterol., 1998, *33*, 143–151. – 4. *Li, L., Kelly, L. K., Ayub, K. és mtsai:* Genotypes of Helicobacter pylori obtained from gastric ulcer patients taking or not taking NSAIDs. Am. J. Gastroenterol., 1999, *94*, 1502–1507. – 5. *Morrison, T. B., Ma, Y., Weis, J. H. és mtsa:* Rapid and sensitive quantification of Borrelia burgdorferi-infected mouse tissues by continuous fluorescent monitoring of PCR. J. Clin. Microbiol., 1999, *37*, 987–992. – 6. *Munoz, C., Jane, M., Gonzalez-Cuevas és mtsai:* Evaluation of a simple rapid polymerase chain reaction (PCR) technique for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in childhood. Enferm Infec. Microbiol. Clin., 1999, *17*, 119–125. – 7. *Nath, K., Sarosy, J. W., Hahn, J. és mtsa:* Effects of ethidium bromide and SYBR Green I on different polymerase chain reaction system. J. Biochem. Biophys. Meth., 2000, *42*, 15–29. – 8. *Nauck, M. S., Gierens, H., Nauck, M. A. és mtsai:* Rapid genotyping of human plateled antigen 1 (HPA-1) with fluorophore labelled hybridization probes on the LightCycler. Br. J. Hematol., 1999, *105*, 803–810. – 9. *Osawa, H., Inoue, F., Yoshida, Y.:* Inverse relation of serum Helicobacter pylori antibody titres and extent of intestinal metaplasia. J. Clin. Pathol., 1996, *49*, 112–115. – 10. *Rasmussen, R., Morrison, T., Herrmann, M. és mtsa:* Quantitative PCR by continuous fluorescence monitoring of a double strand DNA specific binding dye. Biochem, 1998, *2*, 8–11. – 11. *Reischl, U., Leppmeier, B., Heep, M. és mtsai:* Rapid and specific detection of Helicobacter pylori by LightCycler PCR. Springer, 2000. – 12. *Ririel, K. M., Rasmussen, R. P., Wittwer, C. T.:* Product differentiation by analysis of DNA melting curves during the polymerase chain reaction. Anal. Biochem., 1997, *245*, 154–160. – 13. *Rudi, J., Rudy, A., Maiwald, M. és mtsai:* Direct determination of Helicobacter pylori vacA genotypes and cagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. Am. J. Gastroenterol., 1999, *94*, 1525–1531. – 14. *Segal, E. D., Lange, C., Covacci, A. és mtsai:* Induction of host signal transduction pathways by Helicobacter pylori. Proc. Natl. Acad. Sci., 1997, *94*, 7595–7599. – 15. *Seto, K., Hayashi-Kuwabara, Y., Yoneta, T. és mtsai:* Vacuolation induced by cytotoxin from Helicobacter pylori is mediated by the epidermal growth factor receptor in HeLa cells. FEBS Letters, 1998, *431*, 347–350. – 16. *Shaw, J. J., McCleskey, F. K., Beninga, K. K. és mtsai:* Rapid detection of Tularemia with real-time PCR. Inf. Med., 1998, *15*, 326–330. – 17. *Smoot, D. T., Wynn, Z., Elliott, T. B. és mtsai:* Effects of Helicobacter pylori on proliferation of gastric epithelial cells in vitro. Am. J. Gastroenterol., 1999, *94*, 1508–1511. – 18. *Yamaoka, Y., Kodama, T., Guiterrez, O. és mtsai:* Relationship between Helicobacter pylori iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. J. Clin. Microbiol., 1999, *37*, 2274–2279.

(Ruzsovics Ágnes dr., *Budapest*, Szentkirályi út 46. 1088)

KÖNYVAJÁNLAT

Springer
TUDOMÁNYOS KIADÓ



Ár: 4900 Ft
Terjedelem: 472 oldal

Juhász – Dux:
Klinikai laboratóriumi diagnosztika

Méltán állíthatjuk, hogy hiánypótló művet tart a kezében az olvasó, hiszen hasonló könyv évtizedek óta nem jelent meg a magyar szakirodalomban. Az olvasmányos, sokszor humoros stílusban írt kötet szerzői összefoglalják a klinikai laboratóriumi diagnosztika korszerű eszközeit és módszereit, áttekintik a laboratóriumok működési és szervezési elveit, valamint a mai minőségi elvárásokat és a minőségellenőrzési, minőségbiztosítási lehetőségeket.

A könyvet a laboratóriumi szakorvosok és a szakvizsgára készülők, a laboratóriumi szakasszisztensek, a klinikai kémikusok, valamint az orvostan- és gyógyszerészhallgatók figyelmébe ajánljuk.

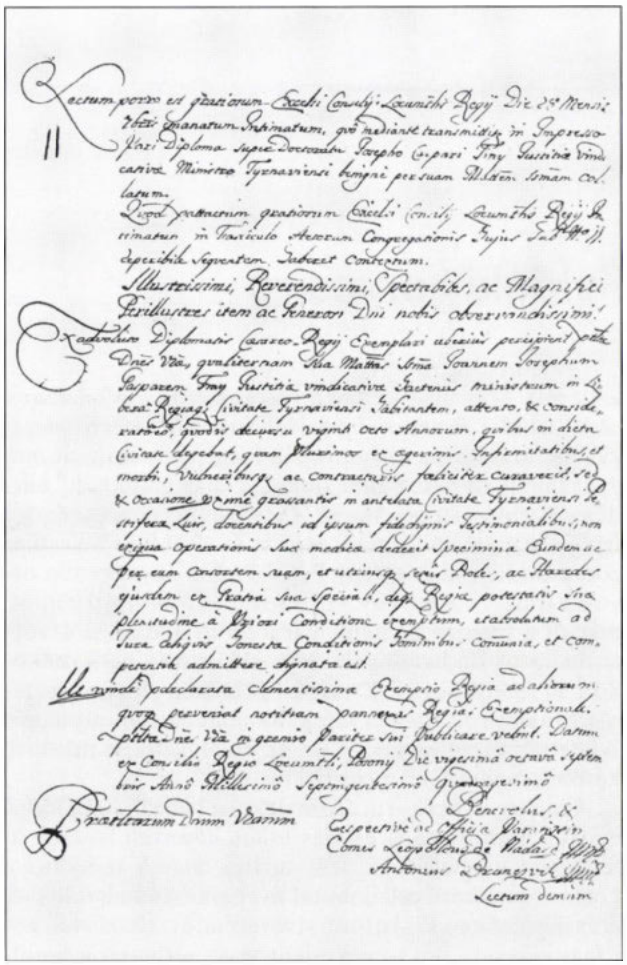
A művet az endokrinológiai vizsgálatok, a tumormarkerek és a gyógyszerszint-meghatározás módszereinek ismertetése miatt a gyakorló belgyógyászok is haszonnal forgathatják.

A minőségellenőrzési módszerek leírása hasznos segítséget nyújthat az intézményekben dolgozó, minőségbiztosítással foglalkozó szakemberek számára.

Springer Tudományos Kiadó 1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Könyvárusítás hétfőtől csütörtökig 9-től 17, pénteken 15 óráig
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 266-0958, *fax*: 266-4775. *E-mail*: sprinkia@mail.matav.hu

A filantróp hóhér

A hivatásos hóhérokat a társadalmak általában kirekesztéssel és megvetéssel sújtották, ez azonban korántsem volt mindig és mindenütt így. A középkorban ugyanis – különösen a 14. század előtt – esetenként és helyenként változott a szemlélet: az ítéletvégrehajtót vagy fizetett, hivatásos gyilkosnak bélyegezték s mint ilyet, érinthetetlennek tartották – többnyire még a város falain belül sem lakhatott –, vagy pedig a jog és a hatalom képviselőjeként tekintettek rá, s félelemmel vegyes tisztelet jutott osztályrészéül (7). E tiszteletet növelhette a hóhér gyakori orvosi-anatómiai képzettsége is, amelynek főként két alaptevékenysége, a kínzás és az ítélet-végrehajtás során vette hasznát, ám, amelyet gyakran a gyógyítás érdekében is alkalmazott. Az Európa-szerte (1–3), így hazánkban is elterjedt hiedelmek szerint ráadásul a hóhér bizonyos mágikus gyógyító erővel is rendelkezett, sőt ezt az erőt egyes használati tárgyaira is képes volt „átvinni" (6). A hóhérok életadó, gyógyító erejébe vetett hit nyilván életkioltó tevékenységükkel függött össze: a mágikus gondolkodásban ugyanis az ellentétek gyakran fonódnak össze elválaszthatatlanul. A hóhér, amellett, hogy mágikus erejével gyógyított, egyéb módokon is „praktizálhatott": közreműködhetett „borbélyi", sebészi tevékenységekben, például ficamok, törések, sérvek kezelésében, sokhelyütt a gyógyszerkészítéshez, fájdalomcsillapításhoz, a foghúzáshoz is értett (5), sőt – gyepmesteri, szemetesi funkciójában – a korabeli városok köztisztaságáról is gyakran neki kellett gondoskodnia. Az ítéletvégrehajtó e közegészségügyi hatáskörét hazánkban egészen a múlt század közepéig megtartotta és bizony megesett, hogy nem csupán



(Az alábbi fordítás latin eredetije a Pest Megyei Levéltárban található, s a Vármegye 1740. évi üléseinek jegyzőkönyvében a 347. oldalon olvasható.)

„Felolvastatott továbbá a Magasságos Királyi Helytartótanács szeptember 28-án kelt értesítése, amelynek útján tudtul adatik: nyomattassék ki azon doktorságról szóló oklevél, amelyet Ő Legszentebb Felsége nagylelkűen Josephus Caspar Fray, nagyszombati ítéletvégrehajtónak adományozott.

Az említett Magasságos Királyi Helytartótanács nevezett, kegyes leirata ugyanis, amely ezen gyülekezet aktáinak kötetében a 11. szám alatt található, a következőképpen hangzik:

Tisztelt Nagyságos, Nagytiszteletű, Tekintetes, Méltóságos, továbbá Nemes és Nemzetes Uraim! A Császári-Királyi oklevél beterjesztett példányából nevezett Uraságaitok bővebben is kitudhatják, miszerint Ő Legszentebb Felsége, figyelembe véve s megfontolva, hogy Johann Joseph Gaspar Fray, eddigi ítéletvégrehajtó, aki Nagyszombat Szabad Királyi Városában él, azon 28 év folyamán, míg a nevezett városban lakott, igen sokakat szerencsésen kigyógyított legsúlyosabb kórságaikból, bajaikból, sebeikből és betegségeikből, továbbá midőn az említett Nagyszombat Városában halálos járvány dühöngött, szavahihető tanúk bizonysága szerint is jelentős orvosi tevékenységet fejtett ki, Őfelsége úgy méltóztatott dönteni, hogy a nevezett ítéletvégrehajtót és általa élettársát, valamint mindkét nemű gyermekeit, továbbá örököseit is, különleges kegyével, királyi hatalma teljességével korábbi állapotából kiemeli, föloldja és a többi, tisztes állapotú emberrel közös és az ilyen embereket megillető jogokkal ruházza föl.

Avégett pedig, hogy ezen fentebb ismertetett kegyes királyi kivételezés (exemptio) másoknak is tudomására jusson, nevezett Uraságaitok saját hatáskörükben szintén gondoskodjanak arról, hogy a döntés közhírré tétessék.

Kiadta a Királyi Helytartótanács, Pozsonyban, 1740. szeptember 28-án.

Nevezett Uraságtok jóakaratú és legszolgálatkészebb
Nádasdy Lipót grófja (s. k.)
Brunszvik Antal grófja (s. k.)"

egyszerű, tanulatlan emberek fordultak hozzá segítségért. *Kemény János* emlékirataiból tudjuk, hogy *Bethlen Gábor* fejedelem vízkórját a lőcsei hóhérral próbálta gyógyíttatni (9). *Magyary-Kossa Gyula,* alapvető orvostörténeti munkájában hosszasan és igen érdekesen ír a hóhérok hazai és külföldi gyógyító tevékenységéről (10). Olykor a hóhér sebészi munkáját szervezett keretek közt kívánta végezni: mint Magyary-Kossa megjegyzi, 1582-ben a pozsonyi hóhér a városi tanácshoz folyamodott, hogy vegyék fel a sebészek céhébe, s engedélyezzék neki az orvosi gyakorlatot. „Sőt, mikor a nagyszombati egyetemen megkezdődött az orvosi tanítás, az ottani hóhér fia, aki maga is gyakorolta apja mesterségét, szorgalmasan látogatta a bonctani és sebészeti előadásokat, mígnem az egyetem felírt a Helytartótanácshoz, hogy tiltsák ell ettől, mert a hallgatóság irtózik tőle." (8) (Ez 1771-ben történt!) Magyary-Kossa arra is felhívja a figyelmet – s ez szempontunkból különösen érdekes –, hogy a hóhérnak elsősorban a járványok idején volt módja kiterjedt gyógyító tevékenységre, hiszen a diplomás orvosok és a sebészek ilyenkor elég gyakran megszöktek a rémítő és veszedelmes feladat elől.

Az alább olvasható – *Linzbauer* gyűjteményében sem szereplő – oklevél is egy hasonló pestisjárvány „gyümölcse". Magyary-Kossa is említi egy lábjegyzetében a történetet, de a kedvezményezettet helytelenül debreceni ítéletvégrehajtónak tartja, az évszámban is téved, ráadásul a diploma szövegét sem ismeri (11). E hiányosságokat igyekeztem orvosolni a jelen adatközléssel. Itt hívom fel a figyelmet arra, hogy az eset egyáltalán nem egyedülálló, hasonló királyi–császári kegyre más országokban is van elég adat. Bizonyos *Markus* és *Jakob Bickel,* stuttgarti hóhérok például 1680-ban, Ferdinánd császártól ügyességük jutalmául állítólag nemcsak orvosi praxisjogot, hanem orvosdoktori címet is nyertek (4). A különös oklevél tehát több okból sem puszta kuriózum: olvastán arról is némi fogalmat alkothatunk, milyen egészségügyi viszonyok uralkodhattak a 18. század közepén a Magyar Királyságban, sőt e dokumentumból némi vigaszt is meríthetünk: Csak fejlődik azért ez a sokat szidott hazai egészségügy! Ma legalább nem derék hóhérok gyógyítgatnak minket.

IRODALOM: 1. *Angstmann, E.:* Der Henker in der Volksmeinung. Leipzig, 1928. – 2. *Bächtold-Stäubli, H. (Hrsg.):* Handwörterbuch des deutschen Aberglaubens. De Gruyter, Berlin–New York, 1987, Bd. IV. 40–50. old., Bd. VII. 694., 1530. old. – 3. *Garzoni, Th.:* Amphitheatrum artium. Frankfurt am Main, 1659, 750–753. old. – 4. *Hopp, E. M.:* Medizinischer Humor. Bibliothek des Humors. Bd. I. Pfeilstücker, Berlin, 1902, 12–13. old. – 5. *Höhn, G. P.:* Betrügs-Lexicon. Coburg, 1721, 333–334. old. – 6. *Kornmann, H.:* De miraculis mortuorum. Kirchhainiae Chattorum, Wolff, 1610. – 7. *Lexikon des Mittelaters.* Artemis-Winkler, München-Zürich, VII. 1440–1441. – 8. *Linzbauer, X. F.:* Codex sanitario-medicinalis Hungariae. Universitas, Budae, 1852, II. 581–582 (658/12). – 9. *Magyary-Kossa Gy.:* Magyar orvosi emlékek. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1931, 1231. § Rumy: Monumenta Hung. II. 138. alapján – 10. *Magyary-Kossa Gy.:* Magyar orvosi emlékek. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1929, I. 12., I. 91–94., ill. im. III. 1231. §, 1638. §, IV. 579. § – 11. *Magyary-Kossa Gy.:* im. I. 96. 100. lábjegyzet

Magyar László András dr.

Marék Antal (1903–1983), a „felvidéki" orvosíró

Trianon után az utódállamokban egymást követően indultak meg a magyar nyelvű irodalmi folyóiratok, szorgalmasan szerveződtek a kiadásra készülő nyomdák. Köréjük csoportosultak a kisebbségi sorsot vállaló, valamint az onnan elkerült, de ott publikáló írók, közöttük orvosok is.

Erdélyben *Osvát Kálmán* volt a *Zord Idő* szerkesztője, Bácskában *Szenteleky Kornél* szervezte az irodalmi életet, Szlovenszkóban a pozsonyi *Híradó* és a *Kassai Napló* mellett, több helyi kiadvány adta írásbeli tanújelét az élni akarásnak.

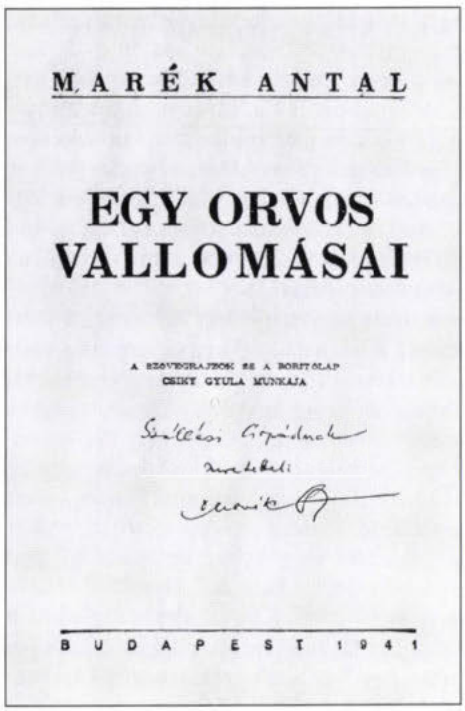
A címben olvasható orvosírónk pályafutása rendhagyó. A tiszántúli Mezőtúron született, 1903. július 16-án, hosszú életéből csak keveset töltött a Felvidék alsóbb részén fekvő Losonc városában, orvosként odaát soha nem praktizált, mégis mindvégig vállalta ezt a regionális jelzőt (2). Édesapja, mint „állomás felvigyázó" 1906-ban került a kedves nógrádi központba, ahol Antal nevű fia a világháborút és a hazacserét átvészelve, a helyi Főreálgimnáziumban érettségizett, majd latin különbözetit tett. Már diák korában szerkesztette a *Mi Lapunk* című iskolai fórumot, irodalmi ambíciói korán jelentkeztek. Maturátus után minden idegenben szakadt magyar fiatalban felmerült a „menjek vagy maradjak" kérdése. Természetesen *Marek Antal*ban is (nevét még így írta), aki átszökött a zöldhatáron és 1923-ban beiratkozott a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem orvosi karára. Szerény anyagi támogatást otthonról kapott, míg élt a vasutas családfő. Váratlan halálakor az orvostanhallgató fiú hazalopakodott, akkor még nem működött hermetikusan a határzár. Mindkét oldalon nagyrészt magyarok éltek és kifogyhatatlan találékonysággal segítették egymást, ahogy azt egyik önéletrajzi ihletésű, későbbi regényében megírta (7).

A *Masaryk-Beneš*-i új államalakulat behozhatatlan előnyökkel indult az iparosodás útján, könnyen lehetett jó fizetésért megfelelő munkát találni. Marek medikus a Losonchoz közeli katalinhutai üveggyárban helyezkedett el és négy esztendő alatt annyi átváltható csehszlovák koronát keresett, hogy nyugodtan visszatérhetett a tanul-

mányai folytatására. Közben az irodalom terén sem tétlenkedett. Első jelentősebb írását a rangos *Prágai Magyar Hírlap* közölte 1926-ban, s ezzel nevét megjegyezték. Ezt követte az *Emberek az Óceánon* című novellás kötete, illetve a *Vihar a galambház felett* című regénye (Losonc, 1927). Akkor még előfizetőket kellett gyűjteni a megjelenéshez, de Losonc városa mindig kitett magáért, ezért is ragaszkodott hozzá annyira. Az óriásivá duzzadt magyar fővárosban egyszerre vártak rá a nehéz egyetemi alapvizsgák, továbbá az odaát elkezdett irodalmi munkák folytatása. E sorok írójának évtizedekkel ezelőtt vidáman mesélte, hogy az óriási tudású, de kiszámíthatatlanul vizsgáztató *Farkas Géza* professzor élettanból kétszer is elhúzta. Nem volt mit tennie, leköltözött Pécsre, elvégre az Erzsébet Tudományegyetem a pozsonyi jogutódja, és *Pekár Mihály* professzornál simán levizsgázott. Orvosi oklevelét szintén ott szerezte az 1931–1932-es tanév befejeztével. Ekkor nősült meg, elvette egy zágrábi születésű kedves kolléganőjét, akivel annak haláláig kiegyensúlyozott házasságban éltek. Két gyermekük született, a leány az apa irodalmi, a fiú az „orvosi felét" örökölte. Marek Antal doktor 1932-től a Pest Megyei Ecser községben volt körorvos. Megszületett második regénye a pozsonyi Magyar Minerva kiadásában *(3). A Zsákutca* érdekes történet, hamisítatlan alföldi légkörrel. Főhőse, a légiesen finom, fiatal Olga, hirtelen megözvegyül, az elhunyt férjét kezelő nőtlen orvos is pályázik kezeire, de ő menekül a világ elől ki a tiszasülyi pusztára, a magányos bölényként meghúzódó agglegény földesúrhoz, akit el tudna képzelni férjének, de csalódnia kell. Ő is barbár, veri a cselédet, így végútja a puszta feneketlen kútja. Pszichológiai tanulmányainak sikeres regénybeli kifejezése, az akkori alföldi magyar lét kilátástalanságában. A szlovenszkói magyar irodalmi életnek Marek doktor lett az egyik fontos hazai képviselője, 1934–1936 között a pozsonyi *Híd* vasárnapi mellékletének szerkesztője (5).

Csehszlovákia területén írásait közölte a már említett *Prágai Magyar Hírlap*, a *Kassai Napló*, a *Magyar Írás* és a *Magyar Album*. Az *Új Auróra* hozta „A két legátus" című novelláját, 1932-ben.

Itthon, a *Magyar Múzsa*, a *Tormay Cecil* szerkesztette *Napkelet*, *Herczeg Ferenc Új Idők*-je és *Supka Géza* nevével fémjelzett *Literatúra* adott fórumot karcolatainak, míg odaát inkább kritikusként tartották számon. A fővárosba 1940-ben költözött. Az 1942-es orvosi címtár szerint Baross utca 125. szám alatti lakos, foglalkozása: HÉV pályaorvos, OTI körz. orvos (1). Katonai kötelezettség alól kora és hivatása sem mentette fel. Megjárta a Don-kanyar poklát, majd ismételt behívás után kétéves szibériai fogság következett. Azt megelőzően szorgalmas munkatársa volt a Nemzeti Könyvtár filléres sorozatnak. A 106-os számmal jelzett *Gyere velem András* a népi írókat népszerűsítette, a 117-es pedig *Munkácsy* életrajzát regényesítette (6). Ugyanezen sorozatban jelent meg a korábbi *Egy orvos vallomásai (7, 1. ábra)*. Az újságíró, ez esetben maga a szerző, meglátogat egy vidéken élő vidám öreg orvost. A lehangoló környezetben csak úgy szikrázik az érdekes történetek. Kedvcsináló akart lenni a körorvosi munkához, a beteg falu gyógyításához. Például, amikor a „használat előtt felrázandó" kanalas gyógyszer bevételét a nagymama úgy értelmezte: a gyermeket kell előtte megrázni, mint Megváltó a cserzővargát. Vagy a halottkém a jegyzőkönyv észrevételi rovatába, azt írta:


MARÉK ANTAL

EGY ORVOS VALLOMÁSAI

A SZÖVEGRAJZOK ÉS A BORÍTÓLAP
CSIKY GYULA MUNKÁJA

BUDAPEST 1941

1. ábra: Egy orvos vallomásai dedikált címoldala

„nem vette észre, mert hátulról ütötték fejbe". Nem egyet „saját esetként" hallottam vissza.

Marék Antal patrióta volt, a nemzeti gyűlölködés idején is, annak a legcsekélyebb jele nélkül. A már említett *Felvidékről jöttek* önéletrajzi ihletésű családregény a történelmi Magyarországon.

A Nemzeti Könyvtár Magyar Klasszikusok sorozatában bevezetéssel látta el *Kármán Józseftől* a *Fanni hagyományai*-t, szerkesztette a felvidéki és erdélyi elbeszélők kötetét, a magyar népmeséket és a háború pacifista költészetét. Röviden összefoglalta az elcsatolt területek irodalomtörténetét (5).

A rádióban szintén sikerrel mutatkozott be. Népszerűsítő előadásai közkedveltek voltak.

A vesztett világháború után önként elhallgatott. Minden humanizmusa mellett, nem vették jó néven tőle a Nemzeti Könyvtár bizonyos számait, minden szociális törekvése ellenére.

Az ötvenes években előbb felülvizsgáló, majd csoportvezető belgyógyász főorvosi beosztást kapott, de csak a fiókjának írt. Nyugdíjba 1963-ban vonult, hogy utána ismét az irodalomnak élhessen. *Buga László* kollégája mellett (szintén felvidéki) gyakori szereplője lett a rádió ismeretterjesztő sorozatának. Emlékezetes az *Életet az éveknek* és a *Bioritmus* című műsora. Ismét fórumot kapott: az *Egészség*, a *Magyar Nemzet*, a *Családi Lap* sorra hozta humoros hangvételű, tanító célzatú, igényes írásait.

Élete második szakaszának első könyve volt a négy kiadást megért, nívódíjas *Hogyan éljen az öreg ember?* Ajánlott vény a múló idő és a sokasodó bajok könnyebb elviselésére. Orvostörténeti értékű *Az emberiség harca a fájdalom ellen* (8). Akupunktúra, hipnózis, fájdalomcsillapítók históriája, az aneszteziológia kronológiája, mind megtalálható ebben a szellemesen illusztrált 194 oldalas kis könyvben. Híres emberek a fájdalomról (Marcus Aurelius, Rousseau, Goethe, Spencer, Oscar Wilde, Csokonai, Pe-

tőfi, Arany, Jókai), a fájdalom legendái megannyi ismerős érdekesség.

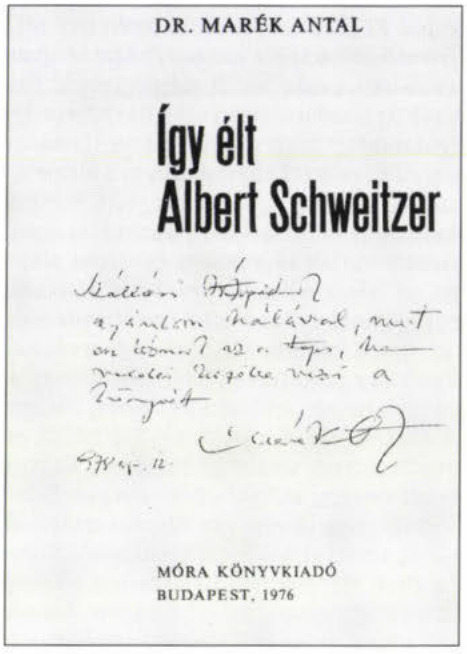
A *Dohányosok könyve* (9) szintén tudománytörténeti kis enciklopédia. Vallomások a füstölésről, annak humora. Néhány magyar író közé „becsempészte" az önkéntes száműzetésben lévő kassai polgár *Márai Sándor* különc véleményét a cigarettázásról. Talán *Móra Ferencé* a legtündéribb: „kéz nélkül tudnék dolgozni, szivar nélkül nem". Azóta sem írtak jobb és időszerűbb művet erről az egyre veszélyesebb szenvedélyről.

Végül, de nem utolsósorban *Albert Schweitzer*ről írt könyvet (10, *2. ábra*). A Bach-kutató nagy orgonista evangélikus teológus beiratkozott a strassbourgi orvosi karra, hogy elszászi németként protestáns misszionárius legyen a katolikus franciák Afrikájában. A két nagy nép szemben állásának legveszélyesebb helyén és idején, az első világháború kitörése előtt. A humanizmus hosszú távon mégis győzött, Lamberéne telepe jelképpé vált, az egykor a franciák által internált nagy fehér doktor 1952-ben megkapta a Nobel-békedíjat. *Churchill, Einstein* és *Pablo Casals* tartoztak tisztelői közé. Külön fejezet foglalkozik Schweitzer és a mindenütt megjelenő magyarok kapcsolatával. Halála után egy évre a magyar orvosírók Debrecenben kötetet szenteltek emlékének (11).

Marék Antal nyugdíjasként hetente kétszer rendelt. Nem volt annyi a hivatalos havi juttatása és a szerény tiszteletdíjai, hogy ne jött volna jól egy kis „mellékes". A direkt gyógyítástól sem akart elszakadni. TIT-előadásokat tartott, sokat utazott, tagja volt a Művészeti Alap Irodalmi Szakosztályának és a PEN-Clubnak. Rendkívül büszke volt arra, hogy az utcán sokszor összetévesztették *Ajtay Andor* színművésszel. Valóban, hasonlított rá.

Példát mutatott a vidám öregségből, míg rajongva szeretett neje 1981-ben el nem hunyt. Utána lelkileg összeomlott. Pécsett, 1982-ben még átvette az Aranydiplomáját, de 1983. szeptember 1-jén már követte párját a sírba.

Kellő cikk híján a magyar orvosírók első kötetéből kimaradt, de a következőből már nem hiányozhat.



2. ábra: Így élt Albert Schweitzer dedikált címoldala

IRODALOM: 1. *Bakács Gy.:* Az Országos Orvosi Kamara hivatalos orvosi cím- és közegészségügyi adattára. Grafika, Nagyvárad, 1942, 50. old. – 2. *Csanda S.:* Első nemzedék. Madách, Bratislava, 1982, 316. old. – 3. *Marék A.:* Zsákutca. Magyar Minerva, Pozsony, 1932. – 4. *Marék A.:* Egy orvos vallomásai. Nemzeti Könyvtár, Budapest, 1941. – 5. *Marék A.:* A Felvidék, Erdély és a Délvidék irodalma. OKSZ, Budapest, 1942. – 6. *Marék A.:* Gyalupadtól a világhírig. Nemzeti Könyvtár, Budapest, 1944. – 7. *Marék A.:* Felvidékről jöttek. Griff, Budapest, 1944. – 8. *Marék A.:* Az emberiség harca a fájdalom ellen. Medicina, Budapest, 1966. – 9. *Marék A.:* Dohányosok könyve. Medicina, Budapest, 1970. – 10. *Marék A.:* Így élt Albert Schweitzer. Móra, Budapest, 1976. – 11. *Schweitzer, A.:* Alföld. Debrecen, 1966.

Szállási Árpád dr.

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

Telefon: 06-20-9349-449

Szeged M. J. V. Önkormányzat Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat (Szeged, Tisza L. krt. 97.)

felvételre keres 2 fő szemész szakorvost és 2 fő bőrgyógyász szakorvost

AZ ÁLLÁSOK AZONNAL BETÖLTHETŐK. BÉREZÉS MEGEGYEZÉS SZERINT.

Felvilágosítás, jelentkezés: dr. Gaál István igazgató főorvosnál. Telefon: 06 (62) 420-529

Bemutatkozik a Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza és Rendelőintézete

Az Alföld délkeleti részén, a méltán nemzetközi hírű fürdővárosban, Gyulán található a megye, a régió vezető egészségügyi intézménye, a Pándy Kálmán Megyei Kórház *(1. ábra)*.



1. ábra: Pándy Kálmán (1868–1945)
Ókígyósi származású, nemzetközileg elismert elmeorvos. 1899–1905 között a kórház orvosa, majd a lipótmezői Elmegyógyintézet igazgatója. A kórház 1986-ban vette fel a nevét

A több mint 150 éves kórházat 1828-ban, a vármegyei közgyűlés határozata alapján, döntően az elmebetegek ellátására alapították. Megnyitására azonban csak két évtized múltán, 1846. május 1-jén került sor.

Az akkori, közadakozásból felállított 10 ágyon gyógyító intézmény, 1860-ban is csak 16 ággyal állt a megye lakosságának rendelkezésére.

A mai pavilonok építését a 20. század elején kezdték el, a kórház jelenkori történetének egyik legnagyobb arányú fejlesztése keretében.

1924-ben került állami kezelésbe, ezzel egyidejűleg újabb pavilonokat építettek. A fejlesztések eredményeképpen a kórház a vidék második legnagyobb közkórházává vált.

Másodlagossága azonban egyes szakterületeken már akkor is kérdéses volt, hiszen az alapítás óta eltelt több, mint másfél évszázad alatt, orvosok és szakdolgozók százai, közöttük számos kiemelkedő személyiség fáradozott azon – és kutatási eredményeivel hozzá is járult –, hogy a kórházban az orvostudomány legkorszerűbb módszereivel gyógyítsák és ápolják a betegeket.

Napjainkban a szakmai eredmények tartósságát a minőségbiztosítási tevékenység garantálja, míg ennek gazdasági feltételeit a kontrolling-rendszer segít megteremteni.

A központi kórház pavilonjai a Szent István–Semmelweis és a Dob utca által határolt területen találhatók, a park természetvédelmi terület.

Betegellátó egységeink Gyulán a Kárpát utcában (Gyermekgyógyászati Osztály), a Szent Háromság utcán (Hospice részleg, Munkaterápiás részleg), a Várkert utcában (Mozgásszervi Rehabilitáció, amely a város gyógyvizét is hasznosítja), a Tiborc utcában (Rehabilitációs Ápolási Osztály) és a Sitka 1. alatt lévő épületekben (Addiktológia) találhatók.

2000. I. negyedévétől a törökzugi Coronella Orvosi Centrumban – szemészeti, kardiológiai, ideggondozói, urológiai és a vérképző szervi megbetegedésekben szenvedők ellátását is biztosítjuk. Mindezek ellenére a száz lakosra jutó ágyszám területén permanens elmaradottságunk – az országos átlaghoz képest – a kapacitások változtatásával csökkent, ám ez az arány még így is az országos átlag alatt marad.

A működő ágyak többsége legnagyobb jó szándékunk ellenére is zsúfolt, nem túl magas komfortfokozatú, az ezredforduló kihívásainak nem megfelelő körülmények között van elhelyezve. A sok szempontból egyébként előnyös, humánus elhelyezést biztosító pavilonrendszer – a fejlett belső tájékoztatórendszer ellenére – nem kedvez a betegellátásnak. A „hova is kell mennem", keresgéléssel még az intézményt jól ismerő mentősök is időt veszítenek, nem beszélve a nem szervezett formában érkező betegről.

A zsúfoltság csökkentése és a komfortfokozat emelése érdekében új beruházások kezdődtek. Az ágazati minisztérium idevonatkozó állásfoglalásainak megfelelően a megye kórházainak rekonstrukciós programja területi összefüggések figyelembevételével, a felesleges párhuzamosságok kizárásával készült, és a földrajzilag közel eső gyulai megyei és békéscsabai városi kórházak feladatait egységben kezeli. Az eddig végrehajtott rekonstrukciók és az 1998-ban a központi diagnosztikai betegellátó egység kialakítására címzett támogatás iránt benyújtott pályázat is ennek megfelelő.

Az elnyert támogatással megvalósuló rekonstrukció várhatóan 2003-ra fejeződik be. Eredményeképpen a bel-

gyógyászati tömb 1500 m^2-rel bővül (180 millió Ft), az izotóp-diagnosztikai laboratóriumot, a röntgent, a központi laboratóriumot és a központi sterilizálót magában foglaló Központi Orvosi Ellátó épület 6500 m^2-en épül meg. A beruházás értéke 1,9 milliárd Ft.

A megyei feladatokat ellátó új fertőző pavilon 2000 m^2-ének beruházási költsége 350 millió Ft, a Sugárterápiás Centrum 390 milliós beruházásával, 915 m^2-rel gyarapszik az a hasznos terület, ahol a betegek gyógyítását végezzük.

A kórházzal szervezeti és szakmai közösségben működnek a Mezőhegyesi és Szeghalmi utókezelő Kórházak jogutódjai is.

A Pándy Kálmán Megyei Kórház 38 fekvőbeteg-osztályával, 1508 ágyával (ez a megyében található ágyak 52%-a), + 50 újszülött-ággyal a megye vezető egészségügyi intézménye *(1. táblázat)*.

A kialakított betegbeutalási rend szerint a megközelítően 127 ezer közvetlen vonzáskörzeti lakos belgyógyászati, sebészeti, traumatológiai, intenzív betegellátó, szülészet–nőgyógyászati, szemészeti, gyermekgyógyászati és fül-orr-gégészeti fekvőbeteg-ellátása történik intézetünkben. A gondozóintézeti ellátás bőr- és nemibetegek esetében 102 ezer főt, pszichiátriai betegek esetében 106 ezer embert érint. Az urológiai, neurológiai és onkológiai ellátás vonzáskörzetében a lakosságszám közel 300 ezer fő.

1. táblázat: A Pándy Kálmán Kórház fekvőbetegosztályai

	Osztály	Ágyszám
1500	Intenzív	7
0101	I. Belosztály (endokrin, hematológia)	47
0102	II. Belosztály (kardiológia)	46
0103	III. Belosztály (gasztroenterológia)	47
4000	Kardiológiai őrző	10
0800	Bőrgyógyászat	25
1802	Neuro-pszichiátria	100
1803	Pszichiátria	110
1805	Gyerekpszichiátria	20
2106	Pszichoterápia	30
2107	Addiktológia	30
2118	Munkaterápia	60
0600	Fül-orr-gégészet	27
1600	Fertőző	33
1605	Gyermek–fertőző	10
3600	PIC	6
0500	Általános gyermek	90
2100	Hospice	20
2104	Krónikus betegellátó osztály	30
2102	Mezőhegyesi krónikus osztály	73
2103	Szeghalmi krónikus osztály	85
3500	Stroke-részleg	30
0900	I. Idegosztály	30
0902	II. Idegosztály	20
2400	Klinikai onkológia	60
2208	Kardiológiai rehabilitáció	50
2204	Stroke rehabilitációs részleg	20
2214	Mozgásszervi rehabilitációs részleg	20
2215	Általános rehabilitáció	20
1400	Reumatológia	35
1300	Fog-szájsebészet	12
3307	Érsebészet	25
0200	Általános sebészet	70
0700	Szemészet	32
0400	Szülészet–nőgyógyászat	70
0401	Szülészet 2. Szeghalom	20
0300	Baleseti sebészet (Idegsebészet)	46
1100	Urológia	42
Intézeti összesen		1508

A bőrgyógyászati, a gyermekpszichiátria, az érsebészet, a fertőző, a pszichiátriai osztályok, valamint a cerebrovascularis és az idegsebészeti részleg egész Békés megyéből fogad betegeket.

A Klinikai Onkológia- és Sugárterápia Regionális Központ, a szomszédos megyék betegeinek egy részét is ellátja.

Az alább felsorolt szakrendelések az egész megye járóbeteg-szakellátását biztosítják: kardiológia, stroke, kézés térdsebészet, fájdalom-ambulancia, fejfájás-ambulancia, endokrinológia, sugárterápia, infektológia, angiológia, epilepszia, izotópdiagnosztika, MRI, meddőségi szakrendelés, reumatológia, paradontológia, preventív fogászat, fogszabályozás, szájsebészet, urológia, pszichológiai és elektrofizilógiai laboratórium *(2. táblázat)*.

Az ellátási spektrumot gyermekek esetében az audiológia, hipertónia, kardiológia, neurológia, nefrológia, gyermeknőgyógyászat, pulmonológia, reumatológia, koraszülött-patológiás újszülött-ellátás és serdülőkori pszichiátria egészítik ki.

Különösen büszkék vagyunk a közelmúltban létrehozott PIC-re, melynek eredményeit a csecsemőhalálozás csökkenése is jelzi.

A közelmúlt céltudatos törekvéseinek eredményeképpen az intézményben a hagyományos diagnosztika (röntgen, UH, laboratórium, patológia stb.) mellett a legkorszerűbb technika (MRI, CT, SPECT, Immunológia) is megtalálható, amely gyorsabbá és hatékonyabbá teszi a betegek kivizsgálását, bajmegállapítását.

A Pándy Otthonápolási Szolgálat 18 szakképzett munkatársa a korszerű eszközök segítségével otthoni ápolást, 6 fő pedig szociális gondozást is végez a megye településein.

A kórház nemcsak a megye vezető egészségügyi intézménye, de a munkaerőpiacának meghatározó tényezője is.

Közel 2000 dolgozójának – ezt a lélekszámot egy aprófalvas településrendszer is megirigyelhetné – negyede

2. táblázat: A szakorvosrendelés betegforgalmi adatai (1998)

Szakrendelés megnevezése	Teljesített órák száma	Gyógykezelés	Percátlag
Belgyógyászat	11385	47437	14,4
Sebészet	3795	16385	13,9
Traumatológia	3542	25154	8,4
Szül. -nőgyógy	4048	23656	10,3
Gyermekgyógy.	3795	13815	16,5
Fül-orr-gége	2277	22522	6,1
Szemészet	3795	23156	9,8
Bőrgyógyászat	3036	20601	8,8
Ortopédia	506	3106	9,8
Ideggyógyászat	3795	17564	13
Urológia	1518	8446	10,8
Onkológia	1012	6098	10
Fogászat-szájsebészet	8062	16752	28,9
Reuma	5313	19316	16,5
Pszihiátria	3542	25417	8,4
Tüdőgyógyászat	1012	2896	21
Összesen:	60433	292321	12,4
Spec.dg.	30613	1294315	1,4
Mindösszesen:	91045	1586636	3,4

egyetemi diplomás (egyharmaduk több szakvizsgával és diplomával is rendelkezik). Az ápolási tevékenységet hazai és nemzetközi viszonylatban is elismerten magas színvonalon végző 1347 szakdolgozó 97–98%-os szakképzettségi rátája mellett, közel 100 főiskolát végzett, diplomás ápolóval is büszkélkedhetünk.

A gazdasági-műszaki ellátásban szakképesítetten dolgozók aránya ugyancsak magasan felülreprezentált, nemcsak a megye, de a régió egészségügyi ellátóihoz képest is.

Munkatársaink ismeretszerzési motiváltságát az intézmény vezetése minden indokolt esetben nemcsak anyagilag (teljes körű tanulmányi szerződések, munkaidőkedvezmény), de erkölcsileg is támogatja. A minél magasabb szakmai kvalifikációs szint megszerzésének kialakult jó értelemben vett „versenyszelleme" eredményeképpen munkatársaink tagjai számos szakmai kollégiumnak, Ph.D. és egyéb tudományos fokozatokat szereztek.

Alapítóként kórházunk a székhelye a magyarországi Infectiokontroll Egyesületnek is.

A kórház vezetése nővéreink szervezett továbbképzéseit is támogatja, hiszen, tisztában van azzal, hogy az ellátás színvonalának megítélésében, a betegek elégedettségében jelentős szerepe van az ápolási tevékenységnek.

A betegek ellátásában kiemelkedő, példamutató orvosok és szakdolgozók munkájának elismerését az évente odaítélt, kitüntető Pándy Orvos- és Pándy Nővér-cím szolgálja.

A hazai kórházak közül számszerűen és immár hagyományosan a legtöbb hallgatót adjuk az egészségügyi főiskolai, az egészségügyi közgazdász és menedzserképző egyetemi karokra.

A kórház mendzsmentje a tudatos humánpolitikai tevékenység eredményeképpen az egészségügyben „kakukktojásnak" számító szakterületeken is támogatja munkatársai másoddiplomás képzését – az intézménynek így lett saját szociológusa, nővérből hamarosan jogásza és könyvrestaurátora.

A kórháziak megszerzett tudásukat belső képzéseken adják át munkatársaiknak a vezetéselméleti kérdésektől a szervezetszociológián át a nosocomialis surveillance-ig.

Az intézményben folyó élénk tudományos tevékenység értelemszerűen tehát nemcsak az orvosi és ápolási tevékenységre terjed ki, de érinti a társadalomtudományok területeit is.

Munkatársaink 1999-ben 202 konferencián szerepeltek, 25 közleményt jelentettek meg.

A képzések természetesen nem öncélúak – a megszerzett tudást az évi 46 ezer fekvő – és 1,5 millió járóbeteg-ellátásának szolgálatába állítva, naponta a betegek elégedettségének kivívásáért hasznosítjuk.

Az évi, közel 5 milliárd forint működésre fordítható összeg költséghatékony felhasználása minden munkatársunkra feladatokat ró, és nagyfokú fegyelmezettséget követel meg, nemcsak a gazdasági-műszaki ellátó területen dolgozóktól, hiszen orvosainknak már a '90-es évek elején szembesülniük kellett „az orvosilag lehetséges – gazdaságilag elérhető" dilemmával.

Mindezek szem előtt tartása közben, nem feledkezhetünk meg egy pillanatra sem legfontosabb vállalt feladatunkról, a hatékony és szakszerű betegellátásról. Munkatársaink mindent megtesznek azért, hogy tevékenységükkel kivívják a betegek elégedettségét.

Ebbéli törekvésüket az intézményben 1992 óta folyó minőségügyi tevékenység is segíti.

A minőségügyi rendszerépítés jelenleg a 80% stádiumában tart.

Intézményünk felső vezetése elkötelezett a minőségügyi irányában *(2. ábra)*.

A kórházban *az ápolás területén* kezdték el a folyamatok szabályozására vonatkozó minőségügyi tevékenységet, úgynevezett standardok készítésével, a betegvélemények kérdőíves monitorizálásával és az ápolási dokumentáció néhány osztályon történő bevezetésével a 80-as évek végén.

Az *orvosi ellátásban* 1989 óta dokumentumok, kórlapellenőrzések történnek szabályozottan, tapasztalt szakorvosokból álló team által,a.

Deklaráltan 1993 óta folyik minőségügyi tevékenység saját humán- és pénzügyi erőforrások igénybevételével. Tevékenységünk az alábbiakból áll:

- Minőségpolitikai nyilatkozattal rendelkezünk;
- A jóváhagyott SZMSZ-ben szerepel a minőségügyi szervezet is;
- Munkaköri leírása minden dolgozónak van;
- Éves stratégiai tervek készültek és készülnek, jelenleg egy közép távú stratégiai terv kidolgozása folyik;
- 1995-től folytatunk infekciókontroll tevékenységet a fekvőbeteg-ellátás területén;

Minőségügyi Nyilatkozat

A másfél évszázada alapított Pándy Kálmán Megyei Kórház célja, hogy hagyományaira építve az orvostudomány legkorszerűbb módszereivel gyógyítsa a betegeket. E tevékenységében elsősorban a betegre tekint, az ő minőségi ellátását tartja minőségpolitikája meghatározójának.

A kórház vezetése és dolgozói mindent megtesznek annak érdekében, hogy a legkorszerűbb módszerek minőségi alkalmazásával elnyerjék betegeik megelégedettségét. Ettől vezérelve szándékozunk a betegellátás egészére kiterjedő, átfogó minőségirányítási rendszer elveire építkező teljes minőségbiztosítási rendszert működtetni, melynek folyamatos fejlesztését alapvető feladatunknak tekintjük.

A Pándy Kálmán Megyei Kórház különös gondot fordít a szolgáltatás (betegellátás) színvonalának állandó javítására:

- a betegellátás mind szélesebb körű biztosítására (esélyegyenlőség),
- a betegellátás színvonalának állandó emelésére,
- a szolgáltatásnak a betegek igényei szerinti továbbfejlesztésére,
- a munkatársak folyamatos szakmai és minőségbiztosítási képzésére,
- a tájékoztatási tevékenység továbbfejlesztésére.

A Kórház a felsoroltak megvalósítása érdekében munkatársai minőségszemléletét tervszerűen továbbfejleszti és mindenkitől elvárja, hogy saját tevékenységi körén belül a lehető legjobbat nyújtsa a betegek igényeinek maradéktalan kielégítésében, annak érdekében, hogy a Pándy Kálmán Kórház megőrizze vezető szerepét a megye egészségügyi ellátásában.

2. ábra: A Kórház Minőségügyi Nyilatkozata

– A minőségügyi tevékenység irányítása 1997 február óta orvosigazgató-helyettesi beosztásban dolgozó feladata. 1998 elejétől a betegellátás területén egy orvos és egy ápoló kapott megbízást minőségbiztosítási felelősként, a gazdasági-műszaki ellátásban ez a tevékenység az osztályvezetők feladata. 1998. augusztus 1-jétől 1 fő diplomás ápoló napi 4 órában minőségügyi feladatok koordinálásával foglalkozik;

– 1997-ben saját tevékenységünkre vonatkozóan elkezdtük az eljárásleírások kidolgozását, amely első verzióban egy év alatt készült el.

Az eljárásleírások 5 kötetet tesznek ki: az első kötet tartalmazza az általános feladatokat, például betegfelvétel, betegelhelyezés, látogatási rend, betegelbocsátás, diagnosztikus tevékenységek stb. A második kötet az orvosi eljárásleírásokat tartalmazza, 183 tevékenységre. A harmadik kötetben 384 ápolási eljárásleírás került rögzítésre, amelyek az orvosi tevékenységhez kapcsolódnak. A negyedik kötet tartalmazza intézményünkben használatos dokumentumokat. Az ötödik kötet a gazdasági-műszaki ellátás 77 tevékenységére vonatkozik;

– Dolgozói elégedettségi vizsgálat az orvosoknál két időpontban, az ápolási személyzetnél történt interjú és kérdőíves módszerrel;

– 1998. január 1-jétől a belső ellenőrzés dokumentálása egységesen történik;

– 1998-ban elkészült a Központi Laboratórium akkreditációs kézikönyve;

– A struktúrára vonatkozóan 22, a folyamat tekintetében 17 és az eredményre vonatkozóan 26 indikátort alkalmazunk. Jeleztük igényünket az EMIKK felé a minőségi indikátorok értékelésébe történő bekapcsolódásba;

– 1998 második felétől a betegvéleményeket a járóbeteg-szakellátás területéről is gyűjtjük;

– 1999-ben elkezdtük a látogatók körében a kérdőíves felmérést megelégedettségre vonatkozóan;

– Belső auditot (különféle ellenőrzések) esetenként, ill. munkaterv szerint végzünk, amelyet dokumentálunk;

– Külső audit a Központi Laboratóriumban, az Izotóp-laboratóriumban és a Patológia Laboratóriumban rendszeresen történik.

A humán erőforrás képzésére, továbbképzésére nagy hangsúlyt fektetünk:

– Szakmai képzés- és továbbképzés tekintetében ötéves dokumentált tervvel rendelkezünk.

– Minőségbiztosítási képzés:

– a felső vezetés menedzserképzés keretében vett részt;

– középvezetők (20 fő) 1997-ben a Soros Alapítvány támogatásával egyhetes tanfolyamon vettek részt;

– a fent kiképzett dolgozóink az ismereteket kb. 100 fő részére adták át;

– a minőségbiztosítási felelősök (50 fő) 1998-ban háromnapos tanfolyamos képzésben részesültek az EMMK előadói által;

– kórházunkban iskolarendszeren belüli és munka melletti szakmai képzés folyik, amelyek tematikájában a minőségbiztosítást is szerepeltetjük.

Kialakítandó rendszerként a tartalom oldaláról megközelíthető folyamatfejlesztést (CQ) kívánjuk megvalósítani.

Célunk, az auditálásra való felkészülés. Első lépésben a jelenleg folyamatban levő eljárásleírások aktualizálása után a belső audit szakszerű végzése 2000-től.

Ennek érdekében az auditorképzést vesszük igénybe.

A DOTE Népegészségügyi Iskolájában minőségbiztosítási szakra egy orvost és egy diplomás ápolót szeretnénk beiskolázni.

Kórházon belül ez év második felében minőségügyi képzést és ápolási dokumentációval kapcsolatos képzést szervezünk.

Minőségbiztosítási oktatásba az alapellátás dolgozóit is be kívánjuk vonni.

A minőségügyi tevékenység részeként 1994-től intézményi PR-aktivitás segíti mind a külső, mind a belső információáramlást. A szervezeti kohézió kialakításában betöltött szerepén túl, ez a tevékenység elsősorban a kórház, annak dolgozói és a betegek közötti hatékony és a kölcsönös előnyökön alapuló információcserét szolgálja.

A kórház jelentős szerepet vállal, nemcsak a város, de a környéki települések életében: munkaadóként és a kultúra támogatójaként is.

Az Igazgatási épület aulájában immár öt éve működő Pándy-Galéria bemutatkozási lehetőséget nyújt a megye képző- és népi iparművészei számára. Különleges alkalmak azok, amikor a képzőművészet valamely ágával foglalkozó munkatársunk alkotásaiban gyönyörködhetünk.

A kórház szakemberei a '90-es évek első felétől vannak jelen a megyei, városi írott és elektronikus sajtóban egészségnevelő, -felvilágosító, prevenciós –, az egészségtudatos magatartás kialakítását célzó műsoraikkal, rovataikkal. Ezekben ismertetjük az elérhetővé vált új gyógyító eljárásokat, bemutatjuk új munkatársainkat, eredményeinket, de őszintén beszélünk problémáinkról is. Talán türelmesebbek akkor a betegek, ha tudják, hogy például szakorvoshiány miatt kell annyit várakozniuk és nem azért, mert az egészségügyi személyzet „úri szeszélye" ezt diktálja.

Az intézmény belső információs rendszeréből méltán emelhetjük ki a betegek tájékoztatását szolgáló rendszer elemeit a személyazonosító tábláktól (kitűző) a betegtájékoztató füzetekig.

A kórház a betegek problémái megoldásának elősegítése érdekében egészségnevelőt, szociális munkásokat, független munkapszichológusokat és főállású református – de ökumenikus szolgálatot vállaló – lelkipásztort is alkalmaz.

Az Egészségügyi Törvény által megfogalmazott betegjogok biztosítása érdekében a megyei ÁNTSZ betegjogi képviselőjének székhelye várhatóan a gyulai kórházban lesz.

A Pándy Kálmán Megyei Kórház munkatársai ezután is, mindent megtesznek annak érdekében, hogy kivívják a szakma elismerését és betegeik elégedettségét.

Kander Zoltán dr.

„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett, hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést."

Szkrjabin

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Clostridium-gázgangréna: A Clostridium perfringens exotoxinok indukálta microvascularis diszfunkció celluláris és molekuláris mechanizmusa. Bryant, A. E. és mtsai. (VA Med. Center, Inf. Dis. Sec., Fort St., Boise, ID, USA): J. Infect. Dis., 2000, *182*, 799–807.

A *Clostridium perfringens* traumát követő kezdeti szaporodása az anaerob, devitalizált szövetben indul meg, de igen gyorsan társul hozzá az egészséges szövetek inváziója és destrukciója, melynek határa óránként több centimétert haladhat a megfelelő antibiotikus kezelés ellenére. A modern medicina, az intenzív ellátás ellenére, még ma is az évszázados radikális amputálás a legbiztosabb életmentő beavatkozás.

Általános annak elfogadása, hogy e speciális kórfolyamat magyarázatát a *C. perfringens* exotoxinjainak kell tulajdonítani, elsősorban az α-toxinnak, mely egy foszfolipáz C és a θ-toxinnak, mely egy tiol-aktivált citolizin. Minden mára felhalmozódott ismeret ellenére nem világos az a patomechanizmus, mely az ép szövetek gyors destrukcióját okozza. Vannak azonban régóta ismert tünetei a gázgangrénának, melyek a megértés kulcsát jelentik. Az egyik a hirtelen kialakuló erős fájdalom a fertőzés helyén. Már régen megemlítették, hogy ez hasonlít a vascularis katasztrófáknál, mint például: arteriális elzáródás, myocardialis infarctusnál jelentkezőre. A másik jellegzetesség, hogy az a gyorsaság, ahogy az ép szövetek destrukciója terjed, sebességi rátájában azzal a szöveti pusztulással vethető össze, mely akut arteriális trombózis után észlelhető. A harmadik jellegzetesség, hogy szemben más baktériumok lágy szöveteként érintő fertőzésével, ahol az erek dilatációjára, a fokozott véráramlásra visszavezethetően lokális *„color, rubor, tumor"* a jellemző, a gázgangrénás szövet *nem vérzik*. Ősrégi sebészi tapasztalat, hogy ott kell végezni az amputálást, ahol a szövetek véreznek.

Mindezek alapján a szerzők egy patkány-modellt hoztak létre, melyben az izmok vérellátását vizsgálhatták *C. perfringens* exotoxinok korai hatásának vizsgálatára. Az α- és θ-toxin intramuscularis bevitele 1-2 perc alatt irreverzíbilisen csökkentette a véráramlást és vele párhuzamosan aktiválta a vérlemezkék aggregációját a vénákban és artériákban. Valamivel később – 20–40 perc múlva – az aggregátumok fibrint és leukocytákat tartalmaztak és neutrophilok akkumulálódtak az érfalak mentén. Flow citometriás vizsgálatok megerősítették, hogy a clostridialis toxinok, vagy a rekombináns α-toxin önmagában P-selectin-pozitív vérlemezke-aggregációt vált ki. Az α-toxin neutralizálva a thrombocyta-aggregációt és a perfúziós deficitet teljesen felfüggeszti. Így a szerzők arra a konklúzióra jutnak, hogy gázgangrénában a szöveti károsodás, nekrózis mélyreható véráramlási gátlásra vezethető vissza, melyet az α-toxin (foszfolipáz C) által indukált thrombocyta-aggregáció okoz.

[Ref.: A szerzők egy következő közleményben – J. Infect. Dis., 2000, 182, 808–815 – tovább folytatják az elemzést és megállapítják, hogy az α-toxin a thrombocyták gpIIaIIIb fibrinreceptorának olyan strukturális változását hozza létre, mely lehetővé teszi a szolubilis fibrin kötését. Amennyiben állatkísérletes modelljükben a szövetet előkezelik heparinnal, vagy eltávolítják a leukocytákat, az aggregátumok kialakulását s a véráramlás blokkját sikerül meggátolni. Véleményük szerint olyan terápiás beavatkozások, melyek a gpIIaIIIb receptorra irányulnának, jelentős lépést jelentenének a gázgangréna terápiájában.

Mindenesetre, bizonyára a szerzők is egyetértenének vele – a legcélravezetőbb megelőzni a gázgangrénát a súlyos, roncsoló traumák gyors és szakszerű ellátásával. Alaptényező, hogy a C. perfringens anaerob és nekroparazita.]

Kétyi Iván dr.

A fimbriált Burkholderia cepacia CF „knockout" egerekben és humán cysticus fibrosis tüdőexplantátumokon preferált adhéziója. Forster, J. és mtsai (Develop. Biol. and Animal Lab. Services, Hosp. Sick Children, Toronto, Ontario, Kanada): J. Med. Microbiol., 2000, *49*, 875–885.

A *Brukholderia cepacia* eredetileg növénypatogén baktériumként volt ismert, de a 70-es évektől felismerték, hogy a *Pseudomonas aeruginosa* mellett opportunista légúti patogén lehet cysticus fibrosisos (CF) betegekben. Aránya világszerte csak 1–3%, Kanadában 8–10%, de egyes endémiás régiókban, így a torontói CF centrumban eléri a 40%-ot. Azok a betegek, akikben a *B. cepacia* kolonizál, a klinikai kép előre meg nem mondhatóan igen változatos; lehet különösebb károsodás nélküli és lehet egy gyors fatális nekrotizáló pneumonia és septicaemia (ún. cepacia-szindróma). Az eltérő fogékonyságot számos más CF centrumban is észlelték, de a súlyos kórkép gyakoribb, mint *P. aeruginosa*-kolonizáció esetében. A *B. cepacia* általában rezisztens az antibiotikumokra és más terápiás beavatkozásokra, a szerzők alaposabb vizsgálatokat tartanak szükségesnek.

Vizsgálataikban megállapították, hogy a *B. cepacia* öt genovariánsa közül betegekből a III-as izolálható és ez azzal magyarázható, hogy ez a genovariáns kötődik a legintenzívebben knockout CF egértörzs tüdőepitheliumához és CF betegek tüdőexplantátumaihoz. Ezen fimbriák 22 kDa alegységeivel szembeni antitestek megakadályozzák az epithelialis adhéziót. Ismert, hogy a normál tüdőepitheliummal szemben a CF betegek bronchiolusának hyperplasiás epitheliuma feldúsultan tartalmaz cytokeratin 13-at, egy 55 kDa proteint és ez a receptora az ágens adhezinjének. Ennek a következménye a *B. cepacia* fimbria+ III-as genovariáns gyakori ávitele CF betegek között.

[Ref.: A B. cepacia, korábban a Pseudomonas genushoz tartozott, néhány más speciessel együtt genetikai elemzések alapján sorolták be őket egy új – Burkholderia – genusba. Valóban növénypatogénként volt ismert, a hagyma ún. „lágy rothadását" okozza. Első pillanatra meglepő, hogy egy növénypatogén emberi megbetegedésben szerepet játszhat, de újabb vizsgálatok jelentős eltéréseket nem találnak növény- és humánpatogén virulenciafaktorok között – esetleg enzimekben, mint például pektináz-termelésben. Így van ez a Vibrio cholerae esetében is, mely eredetileg tengeri rákok, kagylók élősködője volt – az emberi izolátumok ma is termelnek kitinázt, mint relikviát...]

Kétyi Iván dr.

Gazdaszervezet-mikroba interakciók az invazív Streptococcus A csoportú fertőzésekben. Norrby-Teglund, a. és Kotb, M. (Div. Infect. Dis., Karolinska I., Huddinge Hospital, Stockholm, Svédország): J. Med. Mikrobiol., 2000, *49*, 849–852.

A *Streptococcus pyogenes* számos virulenciafaktorral rendelkezik és ezek hatását modulálják szervezeti faktorok. A virulenciafaktorok egy része sejtasszociált, mint az antiphagocytaer, de típus-specifikus M-protein, a lipoteikolsav, számos enzimmel (Dnáz, proteázok, peptidázok), toxionokkal (például pirogén exotoxin B, mitogén exotoxinok, enterotoxinok stb.).

A fertőzések jelentős része klinikailag banális következményekkel jár, míg az invazív megbetegedések, mint a toxikus sokk-szindróma, nekrotizáló fasciitis esetek leküzdése nagy nehézségeket okoz.

Fontos fejleménye az utóbbi évtizedek kutatásainak, hogy bizonyos gazdaszervezet faktorok lényeges szerepet játszanak a kórkép modulálásában. Így felismerték az M-proteinnel rokonságban álló proteineket (M-like P), melyek specifikusak számos szervezeti proteinre (immunglobulinok, fibrinogén, fibronectin, plazminogén, C5a komplementfaktor) és gátolják a komplementrendszer működését. Maga az M-protein is köt kininogéneket, melynek eredménye vazoaktív bradykininek megjelenése. Több toxin, vagy toxikus termék ún. szuperantigén, azaz a T-sejt-receptor kevéssé variabilis Vβ-régiójához és az MHC-II-höz kötődve feleslegesen és azt kimerítve aktiválja az immunrendszert és masszív citokinprodukcióhoz vezet. A *S. pyogenes* által okozott invazív fertőzéseiért, szeptikus sokkért elsősorban a gyulladáskeltő citokinek felelősek.

Ma mindinkább megerősödik az az álláspont, hogy sok más virulenciafaktor, mint citokininduktor – egyrészről és a szervezeti tényezők döntik el, hogy banális vagy súlyos invazív kórkép alakuljon ki. Így a szervezet részéről az M-specifikus opszonizáló antitestek hiánya, vagy alacsony szintje az invazív kórfolyamat kialakulásának faktora. Ezen adatnak ellentmondó megfigyelés is van. A szerzők vizsgálatai szerint az immunválasz milyensége mellett fontos szerepe van az individuális citokinreakciónak. Kétségtelenül van genetikai faktora az invazív fertőzésre való fogékonyságnak. Így a HLA II. haplotípushoz kötötten észleltek védelmet, vagy rizikót az invazív fertőzésre. Ezt erősíti meg az a megfigyelés, hogy az M1 típus szuperantigénjei, ha ezeket HLA II. haplotípus prezentálja, határozottan asszociáltak a rizikóval és a gyulladást keltő citokinválasz is szignifikánsan erősebb, mint a „protektív haplotípusok" által prezentált esetekben.

Az újabb ismeretek kihatnak a terápiára is. Ezek egyike a polispecifikus humán ellenanyagok intravénás adagolása. Úgy tűnik, hogy ebben az adjuváns terápiában szuperantigén-neutrizáló és opszonizáló antitestek bevitele történik, sőt szuppresszálják a gyulladáskeltő citokineket is. Egy tanulmányban szignifikánsan csökkent a morbiditás és mortalitás abban a csoportban, amelyben intravénásan polispecifikus IgG-ét kaptak a betegek.

[Ref.: Úgy tűnik, analóg a helyzet azzal, hogy a meningococcus-hordozók 1-2%-ában alakul csak ki invazív klinikai kórkép. Újabb adatok megcáfolják, hogy a rizikót erre a hiányzó baktericid antitestek jelentik.

A hajlam mindenki által elfogadott tény. Hogy milyen mechanizmuson alapul, receptordenzitáson, vagy mennyi epitópot ismernek fel az individuális T-sejtek a kórokozó protektív antigénjeiben – már vannak adataink. Arra is, hogy a legkülönbözőbb megbetegedésekkel szembeni relatív védettség, vagy %-osan kifejezhető rizikó milyen HLA haplotípusokhoz kötött. A téma azonban még nagyon sok vizsgálatot igényel.]

Kétyi Iván dr.

A Hepatitis C vírus genetikus epidemiológiája Egyiptomban. Ray, S. C. és mtsai (Div. Infect. Dis., Baltimore, MD, USA): J. Infect. Dis., 2000, *182*, 698–707.

A Hepatitis C vírussal (HCV) fertőzöttek számát világszerte 170 millióra becsülik. Míg az USA-ban és az iparosodott országokban a HCV-fertőzöttek a populáció 1-2%-át jelentik, Egyiptom világviszonylatban a legfertőzöttebb – a lakosság 10–20%-a fertőzött. Ismert, hogy a HCV magas arányban krónikusan perzisztál s cirrhosist és hepatocellularis carcinomát okozhat és az USA-ban is vezető oka a krónikus májbetegségeknek.

Egyiptom kiemelkedően magas fertőzöttségére több hipotézis van; kétségtelenül szerepe lehet a transzfúziónak, a parenteralis kábítószer-élvezetnek, vagy a perinatalis fertőzésnek. Fontosabb azonban a számos injekciós beavatkozás – schistosomatosis-kezelés, vénás kanülök alkalmazása, körülmetélés –, melyeket a sterilezés feltételeinek hiánya mellett végeztek. Ez sem ad azonban kellő magyarázatot, hiszen ezek a körülmények számos fejlődő országban fennállnak. A legvalószínűbben a magas HCV-fertőzöttség arra a széles körű kampányra vezethető vissza, mely a schistosomatosis leküzdését szolgálta. Ez a kampány 1970-ben lezárult és az ezután születettek körében a HCV-fertőzöttség feltűnően csökkent.

Az eredetre információt szolgáltathat a HCV-genotípusok elemzése, ill. a korai és mai szérumminták alapján a divergencia felmérése. Mint ismert, a HCV genomja >9500 bp és 5' nem kódoló régiója erősen konzervált, míg például envelopekódoló régiója a világszerte izolált törzsek között <60%-os homologiát mutat. E variabilitás alapján eddig 6 (1–6) genotípust határoztak meg – szubtípusokkal (például 1a, 1b). Megjegyzendő, hogy a genotípusok között eltérés van a patogenitásban, vagy az interferon-terápia hatékonyságában is.

A szerzők a szubtípusok biztosabb meghatározása érdekében három régiót vizsgáltak PCR-rel – az 5' nem kódolót, a core/E1 és NS5B régiót. Az izolátumok 91%-a 4-es, 1%-a 1a, 1%-a 1b genotípusba tartozott, míg 9%-a az ismert genotípusokba nem volt besorolható – ezek között 3 új szubtípust tudtak meghatározni. A két utóbbi régió alapján a divergenciát is megkísérelték felbecsülni.

Megállapítható volt a 4-es genotípus egyértelmű dominanciája, mely nem mutatott geográfiai eltérést Egyiptom 15 kormányzóságát figyelembe véve. Ez a genotípus dominál egyébként É-Afrikában. Az egyik szubtípus (1g) közeláll a Kamerunban izolált 1e jelzésűhöz – közös őstől divergálódhattak. A divergenciaadatok arra utalnak, hogy nem egyszeri vírusbevitellel állunk szemben, hanem 80–115 évre visszavezethető többszöri bevitellel. Ez az interpretáció azonban nagy óvatossággal fogadható csak el. Az adatok mindenesetre feltétlenül arra engednek következtetni, hogy a HCV bevitele Egyiptomba szimultán több HCV-genotípussal történhetett és ez megfelel egy olyan jellegű kampány-

nak, mint amilyen széles körű nemzeti kampány volt a shistosomatosis leküzdésére.

[Ref.: Kiegészítésként csak annyit, hogy az USA-ban 75%-ban az 1a és 1b genotípusok dominálnak, Európában és Japánban az 1b, míg Közel-Keleten a 4-es. Olasz és francia adatok szerint az 1b genotípussal asszociálódik leggyakrabban a cirrhosis. Az interferonterápia önmagában csak 13%-os, viszont ribavirinnel kombinálva 38%-os víruseliminálást eredményez. Miután a kellő ismeretek kialakultak, a transzfúziós átvitel gyakorlatilag kiküszöbölődött. Az USA-ban (Baltimore) a HCV-fertőzésért 89%-ban a heroinélvezetet tartják felelősnek. Az orvostársadalom szempontjából sem érdektelen, hogy ebben a statisztikában 18%-ot képvisel a sürgősségi betegellátás, 2%-ot a szájsebészet.]

Kétyi Iván dr.

Szennyvízből és folyóvízből izolált vakcina-eredetű poliovírusok jellemzése Japánban. Yoshida, H. és mtsai (Dept. Virology II, Natl. Inst. Infect. Dis., Tokyo, Japán): Lancet, 2000, *356*, 1461–1463.

Mint ismeretes, a WHO 2000-re tervezi a polio eradikálását a nyugati földrészen és valóban, 1977 óta vad-típusú törzset paralyticus esetből nem izoláltak. Attenuált típusokat tartalmazó vakcina alkalmazásával azonban fennáll a rizikó, hogy vakcina-eredetű paralyticus esetek előfordulhatnak. Vannak arra ugyanis adatok, hogy az attenuált 3-as típus reverziója a 472. pozícióban az 5' nem kódoló régióban, melynek során az uracil helyébe citozin lép be, fokozott neuroinvazivitást eredményez.

Ezek alapján Japán Toyoma prefektúrájában szennyvízből és folyóvízből 16 1-es, 31 2-es és 31 3-as típusú poliotörzset izoláltak 1993 és 1995 között és ebben a tanulmányban a 3-as típusú izolátumokat tanulmányozták a neurovirulenciára következtetve. Végül is 26 szennyvízből és 3 folyóvízből izolált törzset vizsgáltak a 472. pozícióra. A vizsgálatok valamennyi törzs esetén vakcina-eredetet igazoltak. A törzsek egyik csoportja (16 törzs) e ponton 2 és 91%-ban mutatott U–C reverziót, a másik csoportban ez az arány csak 0,25%-ban volt észlelhető. Majom-virulencia vonatkozásban az 1%-os revertáns arányt tartják még biztonságosnak.

Japánban vad-típusú poliovírust paralyticus betegből 1980-ban izoláltak utoljára. Az élő attenuált törzsek azonban rizikótényezőt reprezentálnak. A szerzők egy korábbi vizsgálatukban a 3-as típusnál csak 1,4%-os nukleotid-divergenciát találtak a vakcinatörzzsel szemben. Természetesen a környezeti izolátumok passzálása sejtkultúrákon eredményezhet mutációs-reverziós folyamatokat, de nem érheti el azt a fokot, amit észleltek. Ismeretes, hogy oralis poliovakcinálás után a gyermekek mintegy 3 hónapon át ürítik az attenuált poliovírusokat. Ezek revertánsai, melyek a béltraktusban kialakulhatnak, folyóvizekbe kerülve jelenthetnek rizikót fogékony populáció számára.

[Ref.: Ismert, hogy Sabin az attenuált poliovírus-típusokat empirikusan – kis plakkképző sajátság alapján nyerte és attenuáltságukat majom-virulencia elvesztése alapján igazolta. Ebből az empirikus módszerből adódott, hogy míg az attenuált 1-es típusban 55 nukleotideltérés alakult ki és ez 21 aminosavváltozást eredményezett, addig a 3-as típusban mindössze 10 nukleotidváltozás jött létre és ezt 3 aminosavcsere követte. Ebből egyenesen adódik, hogy a 3-as típus egyes „ellenkező irányú" mutációi, revertánsai visszanyerhetik virulenciájukat. Hozzá kell tenni, hogy a poliogenomban nincs „virulenciagén"; attenuáltsághoz-neurovirulenciához vezető szekvenciák főleg, de nem kizárólag az 5' régióban vannak. A gyakorlatban valóban leírtak kisebb paralysissel járó csoportos megbetegedéseket, melyek a 3-as vakcina-törzsre, annak revertánsára voltak visszavezethetőek.

Az említett rizikó – úgy tűnik – nem fenyegeti azokat az országokat, melyek a WHO ajánlása szerint elsőként (3. hó) IPV-vel kezdik meg a vakcinálást s ezt követően adják sorozatban az OPV-ét. Az IPV védettséget nyújt az esetleges revertánssal szemben. Számos fejlődő országban, kényszerűségből OPV kampányoltások folynak. Ez a rizikó azonban jóval kisebb, mint amit a vadvírus jelent. Nehéz egyetérteni a szerzőkkel ezért az attenuált vakcina elhagyása tekintetében.]

Kétyi Iván dr.

Tehén-/macskahímlő. Két klinikai esetismertetés Feuerstein, B. és mtsai (Dermatologische Universitätsklinik, Erlangen): Hautarzt, 2000, *51*, 852.

1980-ban a WHO a Variola verát kipusztulttá nyilvánította. A kötelező védőoltásokat a gyakori postvaccinálás szövődmények (lokális reakció, encephalitis) miatt csaknem minden országban eltörölték. Ezzel a keresztezett immunitás védő hatása is megszűnt az állati himlő ellen.

1978-ban közöltek először himlőfertőzést macskában. 1985-ben már leírták a betegség macskáról emberre átvitelét. Ma a macska az emberi himlő leggyakoribb forrása, a tehén igen ritkán. A kórokozót a vadon élő rágcsálók tárolják.

A tehén- és a macskahimlőt az orthopox vírusok csoportjába tartozó Poxvírus bovis okozza. A tehén ritkán enyhe általános tünetekkel és a tőgy helyi infekciójával betegszik meg.

Macskában a fertőzés marásszerű elváltozást okoz a mellső mancsokon vagy a koponyán. Kb. 10 nap múlva maculák, majd papulák és pörkkel fedett fekélyek alakulnak ki. Az állat bágyadt, néha conjunctivitise és légúti tünetei jelentkeznek. Gyorsan meggyógyul, de néha víruspneumoniában elpusztul.

Emberben a tehén-/macskahimlőinfekció aránylag ritka. A diagnózist az anamnézisből (tehénnel vagy szabadon élő macskával érintkezés), a klinikai képből és a kórlefolyásból állapítjuk meg, amelyet a szövettan, az elektronmikroszkóp, a szerológia, a CRP stb. megerősíthet.

A differenciáldiagnosztikában a Parapox vírus (ecthyma contagiosum, tehenészcsomó), Herpes simplex vírus és bakteriális infekciók (anthrax, actinomycosis) jöhetnek szóba.

A terápia tünetei: helyi antiszeptikum és antiflogisztikum, a pörkök-nekrózisok sebészi eltávolítása. A szuperinfekció ellen antibiotikumot, súlyos lefolyás esetén antivaccina-gamma-globulint adunk.

A szerzők két esetet ismertetnek. A 9 éves leány bal alkarját 8 napja megkarmolta a nemrég befogadott macska. A sérülés helyén 2 nap után vesiculák képződtek, melyek 2 hét alatt pustulákká, majd fekélyekké alakultak és elpörkösödtek. A leánynak 39,5 °C-os láza lett. A macska is bágyadt volt, ezért az állatorvos elaltatta.

Az alkaron hat, vonalasan elrendezett, kb. 2 cm-es, a közepén behúzódott, a szélein kiemelkedő nekrotikus terület volt látható ödémás pírral körülvéve. A hónaljban 1 cm-es nyirokcsomó volt tapintható. A PCR orthopox

vírust mutatott ki. A szerológia e vírus ellen magasabb antitest-titert talált. A sebek hat hét alatt heggel gyógyultak.

Harmincéves nő álla alatt két hete éles határú piros folt, majd egy hét múlva csomók képződtek a széleken vesiculákkal. A méretük nőtt, végül fekélyek és pörkök jöttek létre levertség kíséretében. A nő sérülésre nem emlékezett. Kutyával és macskával viszont foglalkozott.

A nyak jobb oldalán 2 cm-es, középen behúzódott nekrózis felhányt széllel és vesiculákkal volt látható. A környéke deszkakemény volt. Mindkét oldalt 1 cm-es, nem érzékeny nyirokcsomót tapintottak, amelyből sem gombát, sem baktériumot, sem vírust nem tudtak kimutatni, nyolc hét alatt heggel gyógyult.

Kollár Lajos dr.

Onkológia

Az erythropoetin a hematoonkológiában és radioterápiában. Zahner, J. (Medizin & Forschung, Janssen-Cilag GmbH, Neuss): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 603.

Az erythropoetin 90%-át a vese, 10%-át a máj szintetizálja. Termelésének fiziológiás ingere a vese paratubularis sejtjeinek az oxigénhiánya, melynek eredményeképpen termelése exponenciálisan nő. A csontvelőben (BM) erythropoetin (EPO)-specifikus receptorokhoz kötődve gátolja az éretlen erythroblastok apoptosisát és az elkötelezett erythroblastok (Burst-forming-unit; BFI-E) differenciálására képes érett normoblastokká. Géntechnológiával előállított EPO funkcionálisan azonos az endogén formával, a betegek jól tolerálják, mellékhatások – vérnyomásemelkedés, anafilaxiás reakció – kivételesen fordulnak elő. Tumoranaemiában (cancer related anaemia) egyaránt csökkent a vas utilizációja és raktározása, melynek következtében inadekvátan nő a szérum-EPO szintje és csökken a vörösvérsejtek élettartama. Patogenezisében szerepe van többek között az IL-1-nek, a tumornekrózis faktornak (TNF) és az IFN-γ-nak, ami kemo- és radioterápia során emelkedik. 1990-ben tájékoztató vizsgálatokból kiderült, hogy myelomás betegek anaemiája EPO-terápiára jelentősen javul, az életminőséggel együtt. Akár cisplatin v. ezt nem tartalmazó egyéb kemoterápiás protokollokban hasonló eredményeket értek el. Két multicentrikus vizsgálatban 2342 és 2289 kemoterápiával kezelt nem myeloid tumorban ugyancsak emelkedett a hemoglobinszint a transzfúziós frekvencia csökkenésével együtt. Mindkét csoportban többféle citosztatikumot alkalmaztak: cisplatin, taxol, taxotere, etoposid, 5-fluorouracil, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin stb. Az életminőség javulását lineáris skála alapján FACT-kérdőívvel vizsgálták (Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia). Megjegyzendő, hogy ez nem annyira alacsony, hanem inkább magasabb hemoglobinérték (például 11 g/dl-ről 12 g/dl-re emelkedés) esetében következett be. Hasonló eredményeket kaptak akkor is, ha önmagában végeztek sugárkezelést.

Az EPO adagja tumoranaemiában ma is vita tárgya. Általában heti 150 IU/kg 70 kg-os testsúlyú beteg esetében 3×10 000 IE EPO-nak felel meg és ha a hemoglobin emelkedése 4 hét múlva <1 g/dl, akkor az adagot duplájára emelik, ami az egerek többségében eredményes. Ha ezen intenzív terápia eredménytelen, további EPO-kezelésnek nincs értelme. Általában 2,0–2,2 g/dl-es hemoglobin-növekedés jónak mondható, ha 13 g/dl fölé emelkedik a szintje, a kezelést befejezik és ha később mégis csökken, az eddigi adag 25%-os csökkentésével folytatják, sőt ha a hemoglobin szintje gyorsan növekszik, adagjának csökkentését javasolják. Újabb adatok szerint heti 3×10 000 IE-nél nagyobb dózisnak azonos hatása van a 40 000-es standard dózissal. Szimultán vasterápia hatására a vas utilizációja nő, ami a terápia elkezdésekor standardnak számít.

Hogyan reagálnak a különböző tumorok EPO-ra? Nem myeloid malignomákban tulajdonképpen nincs különbség. Myelodysplasiás szindrómában viszont az EPO-szenzibilitás lényegesen (16–28%-kal) alacsonyabb. Az eredmény GM-CSF-el együtt adva valamivel jobb és a transzfúziós igény is kisebb; G-CSF talán még hatásosabb.

1909 óta ismert, hogy a hypoxia negatív prognosztikai faktor. A hypoxiás szervek sugárérzékenysége is kisebb. Úgy tűnik, hogy a folyamatban az oxigénnek igazolt, jóllehet teljesen még nem tisztázott szerepe van. Oxigén hatására a besugárzásnál keletkező szabad gyökök, a tumor-DNS-ben fixálódnak, ami végül apoptosist vált ki. Hypoxia indukálhatja a c-jun és a p53 gének mutációját, melynek során több apoptosis-rezisztens sejt keletkezik. Ugyancsak hypoxia az egyik oka a vascularis endothel faktor (VEGF) és thrombocyta növekedési faktor (PGGF) expressziójának. A legújabb állatkísérletes adatok szerint a tumorhypoxia nemcsak a tumor sugárérzékenységét csökkenti, hanem a malignus transzformáció folyamatát is növeli. Az alacsony hemoglobin-koncentráció sokféle hematoonkológiai kórképben rossz prognosztikai faktor, például nem kissejtes hörgőrákban, petefészekrákban, gégerákban és cervix-, valamint egyéb tumorokban, mikor az élettartam rövidebb, mint a nem anaemiás betegeké. Különböző módszerekkel kiderítették, hogy malignus tumorokban nagyobb terjedelműek a hypoxiás areák, amit a fej-nyak tumorokban, emlőcarcinomában, végbélrákban és hörgőrákban oxigén-hisztográfiával igazoltak; ez pedig negatív prognosztikus faktor, ami például a cervix carcinomájában önálló prognosztikus tényező. Ha a hypoxiás tumor areák pO_2-értéke 50% felett van, lényegesen rosszabban reagálnak sugárkezelésre és a betegek élettartama is rövidebb, mint azokban az esetekben, ahol értéke 50% alatti. A tumor alacsony oxigenizációja – a tumoranaemia kivételével – a mikrocirkuláció morfológiai és funkcionális zavarával és megnyúlt diffúzióval jár együtt, melyen viszont EPO-val javítani lehet.

Az állatkísérletek pozitív eredményeit klinikai vizsgálatokban először 1998-ban erősítették meg a szájüreg laphámrákjában, mikor kiderült, hogy EPO-val kombinált kemo-sugárterápiában a teljes remisszió mértéke növelhető, de az EPO-kezeltekben is lényegesen jobb eredményeket értek el, akárcsak az operált betegekben. Mindezeket a biztató eredményeket további klinikai vizsgálatokkal kell igazolni.

A pozitív eredményekhez tartozik, hogy csökken a transzfúziók frekvenciája az infekciók rizikójával együtt, amellett javul az általános állapot, a betegek életminősége és a beteg-compliance. Az első vizsgálatok mindezt alátámasztották, jóllehet a végleges eredményekre még várni kell.

A géntechnológiával előállított EPO egyre nagyobb érdeklődést kelt kemosugárterápiával kezelt hematoonkológiai betegekben, amit placebokontrollált vizsgálatok igazolni látszanak.

Bán András dr.

Orvosi informatika

Klinikai irányítás az alapellátásban. Ismeretek és információk a klinikai irányítók számára. McColl, A., Roland, M. (National Primary Care Research and Development Centre, University of Manchester, UK.): BMJ, 2000, *321*, 871–874.

A szerzők szerint manapság a klinikai irányítás számára új kihívást jelent a növekvő információs anyag figyelése, feldolgozása és a mindennapi gyakorlatba való bevezetése. Az alapellátási tevékenység folyamatos javítása ezt meg is követeli. A cikk összegzi az ehhez szükséges ismereteket, javaslatokat tesz arra nézve, hogy hol lehet releváns információknak utána nézni.

A problémakörnek több aspektusa is van. Természetesen, elsődleges a beteg boldogulása, ehhez hozzájárul a nemzeti, illetve helyi egészségügyi helyzet és az elérendő társadalom-egészségügyi feladatok ismerete.

Az utóbbi időben már hazánkban is lényeges szempont a gazdaságosság elve. A költséghatékonyság az ellátásban alapvető fontosságú, ehhez azonban ismerni kell azokat a vizsgálatokat, melyek egy-egy beavatkozással kapcsolatban elemzéseket készítettek. Ehhez nyújt segítséget a cikkhez kapcsolódó internetes információ, melyet a BMJ website-on lehet elolvasni (BMJ.com).

Az információk lehetséges forrásának ismerete az első lépés a fenti folyamatban. Angliában ehhez az NeLH-ként rövidített, magyarra nemzeti egészségügyi elektronikus könyvtárként fordítható adattár ad lehetőséget. A könyvtár internetes úton érhető el (ugyanakkor az angliai praxisok 20% rendelkezik csatlakozással az adatbázishoz és csak 17%-a tud az internetes világhálóhoz csatlakozni!).

A számítógépes adatfeldolgozás az alapellátásban nemcsak az információk lekérésére szolgálhat, hanem egy oda-vissza működő rendszer alapján a nemzeti egészségügyi szolgálatok felé is tud adatokat továbbítani. Ezen felül lehetőség van bizonyos betegcsoportok figyelésére, követésére is. Angliában a MIQUEST rendszer próbál egy ilyen átfogóbb és egységes számítógépes adatfeldolgozást kialakítani.

Milyen problémákat kell még megoldani (Angliában)?

– több erőforrásra van szükség az alapellátásban dolgozók képzésére,

– standardizálni kell az adatfeldolgozást és kezelést,

– az elsődleges információforrásokhoz való csatlakozás lehetőséget mindenhol meg kell teremteni.

Az alapellátásban dolgozók számára a fenti rendszerekhez való csatlakozás többletfeladatot jelent és ijesztő is lehet, de a betegek jobb ellátása érdekében meg kell tenni ezeket az erőfeszítéseket.

Móczár Csaba dr.

Oxiológia

Gyermekek kórházon kívüli sürgősségi ellátásában alkalmazott endotracheális intubáció hatása a túlélésre és a kimenetelre. Gansche, M. és mtsai (Harbor-UCLA Medical Center Dept. of Emergency Medicine 1000 W. Carson 57, Box 21. Torrance, CA 90509, USA): JAMA, 2000, *283*, 783–790.

Mind a maszkos-ballonos lélegeztetés, mind az endotrachealis intubáció segítségével történő lélegeztetés széles körben alkalmazott eljárás a sürgősségi ellátásban. Nem volt mindezidáig olyan összehasonlító vizsgálat, amely a súlyos beteg vagy sérült gyermekek akut ellátása során használt két módszer utánvizsgálatával foglalkozott volna. Az intubálás sikerességéről szóló adatok azt mutatják, hogy 50–100%-ban sikeres az intubációs kísérlet és ebben a változatos eredményben a beteg állapotának súlyossága, a sérülés típusa, az életkor és nem utolsó sorban a kivitelező orvos gyakorlata, valamint az izomrelexáns használata játszik szerepet. Az endotrachealis intubáció szövődményei, mint például az oesophagus intubálása mintegy 2–17%-ban fordulnak elő gyermekek mentőszolgálat által történő ellátása során. Egy közlemény említ ennél nagyobb, 22,6%-os arányban előforduló szövődményt, ahol az intubálás rutinszerűen szukcinilkolin adásával történt. Bár nincs sok összehasonlító adat a két lélegeztetési módszer eredményességét illetően s az a kevés sem mutat a túlélésben különbséget, mégis vannak szerzők, akik különösen vízbefúltak ellátásánál és cardiopulmonalis elégtelenség eseteiben jobbnak ítélik az endotrachealis intubációt.

Kalifornia 2 mentőszolgálatának gyermekmentési adatait dolgozza fel a közlemény az 1994 és 1997 közötti periódusban. A gyermekek életkora 12 év vagy az alatti volt. Összesen 830 páciens adatait vizsgálták, 820 esetben álltak rendelkezésre az utánvizsgálat adatai is. Endotrachealis intubációt (ETI) követő ballonos lélegeztetés 420 betegnél, maszkos-ballonos lélegeztetés (bag-valve-mask, BVM) 410 betegnél volt az ellátási mód. Páratlan naptári napokon BVM, páros napokon ETI és ballonos lélegeztetés kombinációját alkalmazták. A lélegeztetés indikációja apnoe, nem tapintható pulzus, 60/min felett vagy 12/min alatti légzésszám volt, valamint azon esetek, ahol a beteg renyhén vagy nem reagált fájdalomingerre, illetve légúti obstrukció, cardiopulmonalis elégtelenség, koponyasérülés és minden olyan eset, ahol asszisztált respirációs kezelésre volt szükség.

A kimenetel értékelése részben a túlélést vizsgálta, másrészt a neurológiai statust egy score alapján. Az értékelés során 10 beteg-, illetve sérülési csoportot alkottak. Ezek a hirtelen csecsemőhalál szindróma, vízbefúlás, koponyasérülés, politraumatizáció, idegentest-aspiráció, görcsroham, bántalmazott gyermek szindróma, cardiopulmonalis elégtelenség, légzési elégtelenség és a reaktív légúti megbetegedések eseteit foglalták magukban. Adataikat statisztikailag analizálták a SAS statistical software csomag segítségével.

Nem volt szignifikáns különbség a túlélésben a két lélegeztetett csoport között s nem volt szignifikáns különbség a neurológiai kimenetelben sem. Annak vizsgálata, hogy a nem egészségügyi személyzet (elsősegélynyújtók, medikusok...) által alkalmazott BVM és ETI csoportok között van-e különbség, azt mutatta, hogy igen jelentős, de nem szignifikáns különbség van a BVM javára mind a túlélésben, mind a neurológiai tünetek terén. Ez az eredmény azt mutatja, hogy az intubáció szükségessége nem független a prognózistól, a legtöbb súlyos, esetenként halálos kimenetelű esetben endotrachealis intubációra van szükség. Nem volt különbség a csoportok között a pulzoximeterrel mért értékekben a szállítás alatt és a felvételkor és a kórházi ápolási napok számában sem, azonban a helyszínen töltött időt (mely átlag 9 perc volt BVM esetén, illetve 12 perc ETI esetén) megnyújtotta az intubációs kísérlet.

Annak eldöntése, hogy melyik lélegeztetési mód legyen használatos a sürgősségi gyermekellátásban, igen fontos kérdés és az adott mentőszolgálat orvosigazgatójának feladata. Mivel nem találtak szignifikáns különbséget

a két légzési terápia között a túlélésben és a kimenetel tekintetében, ezért részletesen vizsgálták a szövődmények előfordulását is (oesophagusba történő intubálás, a tubus kicsúszása, főhörgőbe történt intubálás, nem megfelelő tubusméret, sérülés). A BVM és ETI csoportok között nem volt szignifikáns különbség e tekintetben sem, azonban az oesophagusba történt intubálás és a fel nem ismert, szállítás alatti tubuskicsúszás esetei (1 kivétellel) mind halállal végződtek (a két csoportban együttesen sikeresnek gondolt összesen 186 intubáció közül 14 eset). Szignifikáns különbség a BVM és ETI csoportok között nem volt, azonban két beteg-, illetve sérülésalcsoport esetén (a bántalmazott gyermek szindróma és a légzési elégtelenség csoportban) szignifikáns különbség volt a túlélésben a BVM javára és szignifikánsan jobb neurológiai kimenetelt mutatott az idegentest-aspirációs alcsoport BVM alkalmazása esetén. Lehetséges, hogy ezekben az alcsoportokban az intubációs kísérlet a kezdődő hypoxia idejére esik s így nem javítja, hanem éppen rontja a kimenetelt, összeadódva a fatális szövődmények előfordulásának kockázatával.

Tapasztalataik alapján azt hangsúlyozzák, hogy bár számos szerző hatásosabbnak ítéli bizonyos esetekben az endotrachealis intubációt, véleményük szerint a gyermekgyógyászati sürgősségi ellátásban, a gyorstranszport speciális eseteit figyelembe véve (az átlagos kivonulási idő 5 perc volt) az ETI nem javítja az eredményeket viszont megnyújtja a helyszíni ellátás idejét és gyakoribbá válnak a fatális szövődmények. A maszkos-ballonos lélegeztetés, jó technikával ugyanolyan jó hatásfokú, mint az intubálás, kiküszöbölve annak esetenként fatális szövődményeit.

Az ETI nem alkalmazható sikeresen minden esetben, ahol az indokolt lenne. Az intubációs kísérletek aránya eseteik között 73%, azonban sikeres csak az esetek 57%-a volt. Ennek okai egyrészt a kisgyermekek anatómiai sajátságaiban (rövid trachea) másrészt a rapid transzport során nem alkalmazott szedatív-releváns terápia hiányában találhatók.

A sürgősségi ellátást végzők képzésének középpontjában a hatásos maszkos-ballonos lélegeztetés elsajátítás kell hogy álljon az ETI gyermekgyógyászati alkalmazásáig, mely véleményük szerint intézetben kell hogy történjen.

Görbe Éva dr.

Pszichiátria

Gyógyszerek antikolinerg hatása idősekben. Mintzer, J., Burns. A. (Medical University of South Carolina, Department of Psychiatry, Charleston, Dél-Karolina, USA): J. R. Soc. Med., 2000, 93, 457–462.

Az idős emberek aránytalanul nagy mennyiségű gyógyszert szednek, például: az USA-ban a 65 évnél idősebbek fogyasztják a receptre felírt gyógyszerek 30%-át és az egyéb gyógyszerek 40%-át, holott ez a korcsoport a lakosság 13%-át teszi ki. Az ápolóotthonokban lakók még több gyógyszert szednek. A mellékhatások felismerésének hiánya a tünetek más gyógyszerekkel való kezeléséhez vezet, a mellékhatást okozó gyógyszer dózisának változtatása helyett. Miért maradnak észrevétlenek a mellékhatások az idősek esetében? Az idősebbek kevesebbet panaszkodnak, kisebb az egészségi állapotukra vonatkozó elvárásuk. A kognitív károsodás megnehezíti a panaszaikról történő kommunikációt, az otthonban élők pedig arra számítanak, hogy a gondozó személyzet figyelmezteti az orvost az esetleges mellékhatásokra. Néhány mellékhatást tévesen az idős kornak és a korral együtt járó betegségnek tulajdonítanak. Az antikolinerg mellékhatások az ápoló- és lakóotthonokban élő idősek körében a leggyakrabban észlelt gyógyszerhatásokhoz tartoznak. A közleményben táblázatos formában is felsorolt antikolinerg aktivitású gyógyszerek közül a Mo.-on is forgalmazott és gyakran használt szereket emelném ki.

A szerek egyik csoportjánál az antikolinerg aktivitás terápiás hatásmód: – Hányáscsillapítók és szédülés elleni szerek: Hyoscin (Scobutil), dimenhydrinat (Daedalon), – Parkinson-kór kezelésében használt szerek: biperiden (Akineton), procyclidin (Kemadrin), – Gastrointestinalis betegségekben használt görcsoldó szerek: homatropin (Bilagit, Neotroparin, Ridol), – Urogenitalis betegségek görcsoldó szerei: oxybutynin (Ditropan), – Migrénben használt szerek: belladonna-alkaloidák (Kefalgin), – Bronchus-dilatátorok: ipratropium (Atrovent, Berodual), scopolamin, hyoscamin (Solvasthmin-PP), – Anaesthesiában premedikációként használt atropin, hyoscin, – Szemészetben használt pupillatágítók: atropin-oldat, cyclopentolat (Humanpent), tropicamid (Mydriacyl, Mydrum).

A másik gyógyszercsoportnál az antikolinerg aktivitás csak nem kívánt mellékhatás: – Antiaritmiás szerek: disopyramid (Palpitin), kinidin, – Hasmenés elleni szerek: diphenoxylate/atropine (Reasec), – Antihisztaminok: chlorphenamin (Contac 400), clemastin (Tavegyl), promethazin (Pipolphen), – Antidepresszívumok: Amitriptylin (Teperin), imipramin (Melipramin), trimipramin (Sapilent), maprotilin (Ludiomil), clomipramin (Anafranil), – Antipszichotikumok: chlorpromazin (Hibernal), thiorizadin (Melleril), clozapin (Leponex), fluphenazin (Moditen), – Egyéb: glutethimid (Noxyron), – Gyógynövények: beléndek, halálos feketecsucsor.

A H_2-receptor-antagonisták szintén rendelkeznek antikolinerg aktivitással, *in vitro* a cimetidin (Tagamet) a legnagyobb mértékben. A cimetidin nagy dózisban idősekben esetenként reverzíbilis tudatzavarral járhat (konfúzió, delírium, elkent beszéd, hallucinációk, kóma). A legjellegzetesebb antikolinerg mellékhatások a következők: száraz és ragadós ajkak, nehezített beszéd, vizelési zavarok, katéter szükségessége, száraz, sápadt és hűvös bőr, bizonytalan mozgások, nyilvánvaló ok nélküli elesések, homályos látás, megnövekedett szorongás, gyors, felületes légzés, tachycardia, szív-aritmia. A centrális antikolinerg hatás megnyilvánulhat mint memóriadeficit, konfúzió és dezorientáció, agitáció, hallucinációk és delírium. Szélsőséges esetben kómát és keringés-összeomlást okozhat.

Az antikolinerg mellékhatások megnövekedett rizikója idős emberekben több okra vezethető vissza. Az elégtelen gyógyszer-metabolizmus és elimináció, a kolinerg neurotranszmisszió korfüggő deficitje az egyik fő ok. Az olyan gyakori betegségek, mint az angina pectoris, congestiv szívbetegség, obstipáció, diabetes mellitus, glaukóma, vizelési nehézségek, alvászavar és dementia rosszabbodnak az antikolinerg aktivitású gyógyszerek hatására. A pupilladilatáció és az akkomodációs zavar károsítja a közeli látást, megnöveli a balesetek rizikóját. Krónikus obstipáció esetén az antikolinerg hatás paralitikus ileushoz vezethet. A delírium az agyi muszkarinerg receptorok blokádjának következménye, az antikolinerg aktivitású gyógyszerek okoznak leggyakrabban drog-indukálta delíriumot. A dementiában szenvedő betegeknél, az antikolinerg szerek to-

vább rontják a kognitív teljesítményt és a terápiában használatos szerek ellenhatását fejtik ki.

A pszichotróp szerek, antidepresszívumok és antipszichotikumok nagy arányban használatosak az idősek kezelésében, ezért az antikolinerg aktivitáshoz kapcsolódó eltérések nagy részéért felelősek. A triciklikus antidepresszívumok (Mo.-on használatosak a Melipramin, Ludiomil, Anafranil, Teperin) antikolinerg mellékhatásai főleg az obstipáció, vizeletretenció és zavartság, gyakrabban és erősebben észlelhetők az időseknél. A szelektív szerotonin-reuptake-gátlók jó alternatívát jelentenek, de az új venlafaxin és mirtazapie (Mo.-on bevezetés alatt, mint Efexor és Remeron) is kisebb antikolinerg hatásúak, mint a régi szerek. A konvencionális neuroleptikumokat széles körben használják a dementia nem kognitív tüneteinek kezelésében, ezek közül a Hibernal és a Melleril rendelkezik a legnagyobb antikolinerg aktivitással, a Haloperidol kedvezőbb ebből a szempontból, viszont extrapiramidális mellékhatásai sokkal kifejezettebbek.

Az új antipszichotikumok közül a risperidonnak (Risperdal) nincs mérhető antikolinerg aktivitása. Ezzel ellentétben a clozapin (Leponex) kifejezett antikolinerg aktivitással rendelkezik, ehhez kapcsolódó mellékhatásokkal. A clozapin hirtelen megvonása két típusos tünetegyüttessel járhat, az egyik a „kolinerg rebound", fő tünetei hányinger, hányás, étvágytalanság, hasmenés, orrfolyás, izzadás, szorongás, agitáció és alvászavar, a másik a mozgászavar, mint dyskinesia, akathisia és parkinzonizmus.

Az eddigiekben részletezett antikolinerg mellékhatások észlelésekor a kezelőorvosnak mindig gondolnia kell a gyógyszerváltásra, különösen ha az alapbetegségek tüneteit súlyosbítják (gastrointestinalis betegség, hólyagnyak-obstrukció, glaukóma, szívbetegség vagy kognitív károsodás). Az erős antikolinerg aktivitású gyógyszerek kombinációját különösen kerülni kell. Gyógyszerváltáskor pedig a rebound kockázatának csökkentése érdekében lassú dóziscsökkentés javasolt. Nagyon fontos a betegek és gondozóik tájékoztatása a lehetséges mellékhatásokról. Ha az antikolinerg mellékhatások észlelése esetén a gyógyszert továbbra is szednie kell a betegnek, a mellékhatások enyhítésére lehetőleg ne egy újabb gyógyszer legyen a megoldás, hanem egyéb enyhítő eszközök: szájszárazság enyhítésére gyakori vízkortyolgatás, rágógumi vagy cukorka, pilocarpin-oldat szájöblítésre, a szem szárazságára mesterséges könny használata, az obstipáció enyhítésére rostdús étrend, rostkiegészítők, megnövekedett folyadékbevitel vagy a beteg mozgásának fokozása.

Linka Emese dr.

Sebészet

Colorectalis rák ABC: Elsődleges ellátás – mennyit számít a sebész? McArdie, D. (University Dept. of Surgery, Royal Infirmary, Edinburgh): BMJ, 2000, *321*, 1121–1123.

A colorectalis rák első tünetei elég későn mutatkoznak. Viszonylag kedvezőtlen prognózisának ez a fő oka. Az érintettek fele 5 éven belül meghal a kuratív jellegű műtétet követően is. Az Egyesült Királyságban tipikusnak tekinthető adatok szerint, így például Skócia nyugati területén, 1991 és 1994 között, hét kórházban ellátott 1842 beteg mintegy harmada sürgősséggel került felvételre. Utóbbiak 44%-a élt csak 2 éven túl is (szemben az elektíve kezeltek 60%-ával).

A legtöbb sebész elismeri, hogy a posztoperatív szövődmények gyakorisága jelentősen változó a sebész személyétől függően. Már maga a kuratív reszekciók gyakorisága is 45–82% között, a posztoperatív halálozás pedig 0 és 17% között változott az egyes operatőrök személye szerint. 16 „tanulmányozott" sebész közül jónéhány szerényebb teljesítményt nyújtott kollégáinál. Jól illusztrálja ezt az alábbi összesítés, amely 338 kuratív reszekcióval kapcsolatos:

Az egyes sebészek eredményessége közötti különbségek legvalószínűbb oka az operált betegek számában, ill. a sebész „specializáltságában" keresendő. Mégis úgy tűnik, hogy az előző nem sokat számít prognosztikailag – legalábbis erre a következtetésre jutott egy, 927 beteggel kapcsolatos, Manchester régiójában végzett felmérés.

Más a helyzet a „specializáltsággal": nem kétséges, hogy a végbélrák jelentősebb műtéttechnikai „kihívás", mint a vastagbéldaganat. Egy 1400 végbélrákos beteget felölelő svéd tanulmány arra utalt, hogy mind a recidívák, mind a halálozás szignifikánsan kisebb volt azoknál a betegeknél, akiket több mint tízéves speciális gyakorlattal bíró sebész operált. Talán még informatívabb az a kanadai tanulmány, amely 683 végbélrákos betegre vonatkozott, akiket 52 sebész operált, de közülük csak öt volt a colorectalis sebészetben „specializálódottnak" tekinthető. Ez az öt sebész végezte a beavatkozások 16%-át (=109 műtét), míg 47%-át (=323) olyan sebészek hajtották végre, akik – addigi gyakorlatuktól függetlenül – 21 reszekciónál kevesebbet végeztek a tanulmány tartama alatt. Az értékelések igazolták, hogy a helyi kiújulás kockázata nőtt, ha a műtétet a colorectalis sebészetben kevésbé jártas, vagy a 21 reszekciónál kevesebbet végzett operatőr hajtotta végre. Hasonló volt a helyzet a túlélés vonatkozásában is (lásd alsó táblázat).:

Természetesen a sebésztől független tényezők is befolyásolják a közvetlen és a későbbi eredményeket:

Case mix: a nem specializált sebészeknek nagyobb arányban vannak idős, gyakran kísérő betegségben is szenvedő betegei, akik jórészt sürgősséggel, a baj progrediált szakában kerülnek műtétre.

	Gyakoriság %	Az egyes sebészek között %
Anastomosis-insuff.	9	0–25
Helyi recidíva	11	0–21
Posztoperatív halálozás	6	0–20
Tízéves túlélés	41	20–63

Gyakorlottság colorectalis műtétekben	<21 reszekciót végzett sebészek (323 műtét), %	>21 reszekciót végzett sebészek (360 műtét), %
Csekély (n=574):		
helyi recidíva	44,6	27,8
túlélés	39,2	49,0
Jelentős (n=109)		
helyi recidíva	21,1	10,4
túlélés	54,5	67,3

Az „agresszívebb" sebész a beteg életminőségének és a túlélés tartamának növelése érdekében inkább kockáztat (szövődmények), míg a „konzervatívabb" inkább limitálja a beavatkozás mértékét a szövődmények elkerülése érdekében, csökkentve viszont ezzel a hosszabb túlélés esélyét.

Továbbá: mennyiben tekinthető egy reszekciós műtét kuratívnak vagy csak palliatívnak? Ennek megítélése ugyancsak szubjektív, attól függően, hogy a sebész optimista (úgy véli, kuratív műtétet végzett) vagy inkább borúlátó alkatú, beállítottságú (csak palliatívnak tartja a reszekciót).

A szövettani mintavételek is téves megítélés forrásai lehetnek: egy-egy, ill. kevés minta a nyirokcsomókból, reszekciós vonalból megnyugtatónak tűnhet, ugyanakkor egy részletesebb, több anyagból végzett vizsgálat ennek ellenkezőjét igazolhatja. Mindez téves patológiai stádium megállapításához vezethet.

A tanulmány végkövetkeztetése: egyes sebészek kevésbé kompetensek kollégáiknál és ez befolyásolja a betegek túlélését. Jelenleg folynak vizsgálatok arra nézve, hogy az adjuváns kemo- és radioterápia javíthatná-e az eredményeket. Mégis úgy tűnik, hogy a műtéti eredményesség a „specializálódás" növekedésével lesz lényegesen javítható és ennek a túlélés szemszögéből nagyobb a szerepe, mint a jelenleg tanulmányozott adjuváns kezeléseknek.

Kelemen Endre dr.

Peritonealis carcinosis féregnyúlványrákban; milyen áron javítható a prognózis? Piso, P., Werner, U., Bektas, H. és mtsai (Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl Neuberg Str. 1. 30625 Hannover, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1283–1287.

1995 és 1998 között 13 beteget (11 ffi, 2 nő) kezeltek a klinikán szövettanilag igazolt, előzőleg operált féregnyúlványrákból eredő peritonealis carcinosissal. Négy esetben előzőleg csupán exploratív műtétre került sor. Az első műtét és a carcinosis miatti peritonectomia között átlag 4,3 hónap telt el. A műtét előtt CT révén tájékozódtak az esetleges távoli áttétek, ill. az intraperitonealis folyamat kiterjedtsége felől.

A „citoreduktív" műtét maximum a négy hasi kvadráns és a kismedence fali hashártyájának reszekcióját jelentette, adott esetekben – a zsigeri hashártya érintettsége miatt – visceralis reszekcióval kombinálva (cseplesz, gyomor, colon, lép). Három esetben a beavatkozás végén, a többiben a 24 óra múlva elvégzett second look kapcsán került sor az intraperitonealis hipertermiával kombinált citosztatikus kemoterápiára, módosított pumpa és speciális hőcserélő segítségével. A perfúziós oldat 1500 ml 0,9%-os NaCl és 5%-os dextráz aa keveréke, a citosztatikum pedig a 150 mg/m^2 adagban alkalmazott Cisplatin volt. Az intraperitonealis hőmérsékletet átlag 41,5 °C-ra emelték, amely a testhőmérséklet átlag 1,4 °C-os emelkedésével járt. A műtét után még további 2 héten (n=10), ill. 2 hónapon át „zárt", normoterm kemoterápiát alkalmaztak. (E kezelésmódnak vannak még nyitott kérdései, így például a perfúziós oldat mennyisége, az optimális hőmérséklet, a legmegfelelőbb szer – például Paclitaxel vagy TNP – és annak dozírozása.)

Az elsődleges daganat valamennyi esetben jól differenciált adenocarcinoma volt, ill. 6 esetben pseudomyxoma peritoneivel társult mucinosus adenocarcinoma. Maga a műtét átlagban 9 órát (5–11) vett igénybe. Nyolc betegnél alakult ki posztoperatív szövődmény (62%), ebből 5 technikai jellegű volt (anastomosis-elégtelenség, vérzés). Két beteg halt meg (15%) pneumonia, ill. szepszis következtében, állapotuk már műtét előtt is rosszabb volt a többiekénél.

Mások tapasztalataival egyezően a szerzők anyagában is magas a kiterjedt reszekciót követő szövődmények száma. Ezek főként pulmonalisak és cardiovascularisak, valamint a Cisplatin medullo- és nephrotoxicitásával függnek össze. Az intézeti ápolás tartama átlag 31 nap (14–80) volt.

A posztoperatív követés átlag 36 hónapja (8–45) alatt még valamennyi kibocsájtott beteg életben volt. Egynél jelentkezett 11 hónap múlva recidíva, éspedig jobb oldali pleuralis carcinosis képében; amiatt pleurectomiára és lokális hiperterm citosztatikus kezelésre került sor.

Randomizált tanulmányok hiánya ellenére összefoglalóan megállapítható, hogy a peritonealis carcinosis multimodális kezelése indokolt lehet, sőt – a biztató irodalmi adatok fényében – alkalmazása akár a lokálisan progrediált gyomorrák, valamint intraabdominalis sarcomák kezelésére is megfontolható. Ezt majd a jövő dönti el.

Kelemen Endre dr.

Az aorta mellkasi szakaszát infiltráló, metasztatizáló malignus heredaganat. – Esetismertetés a metasztázis-sebészet köréből. Baretti, R., Schaumann, B., Meyer, R. és mtsai (Deutschen Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13333 Berlin, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1164–1166.

A heretumorok incidenciája Németországban 4–6,5 eset 100 000 férfi lakosra vonatkoztatva. A heretumorok stroma-, vagy csírasejttumorok, fontos az elkülönítés a seminomától. A malignus hereteratomák gyakran metasztatizálnak a regionális és a paraaorticus nyirokcsomókba. A Cisplatin-kezelés a prognózist jelentősen javította.

Esetközlés: 25 éves férfi betegnél 9 évvel korábban diagnosztizálták hereteratocarcinomáját (Lugano III/B stádium). Jobb oldali orchidectomia, majd második ülésben retroperitonealis lymphadenectomia, appendectomia történt. Öt évvel az első műtét után mediastinalis metasztázis miatt magas dózisú kemoterápiában (Cisplatin), ill. autológ őssejt-transzplantációban részesült. Teljes remissziót nem értek el, ezért fél évvel később a mediastinalis tumort reszekáltak. Két év múlva az alfa-fetoprotein-szint, ill. a CT-vizsgálat recidívát igazolt. A beteg az újabb kemoterápiához nem járult hozzá, ezért rethoracotomia történt, a tumor az aorta hátsó falát nagy kiterjedésben infiltrálta, lokálisan inoperábilisnak minősítették.

Ezt követően került felvételre az esettanulmányt közlő intézetbe. Reoperáció során a tumort sikerült leválasztani a nyelőcsőről, ill. a bal főhörgőről. Az aorta descendens tumorosan infiltrált volt, ezért extracorporalis keringésben a carotistól kezdve az aorta descendenst reszektáltak és protézissel pótolták. A posztoperatív kórlefolyás zavartalan volt, a beteg 20 hónappal a műtét után recidívamentes.

[Ref.: Az esettanulmány is jól példázza, hogy a malignus tumorok eredményes kezelése csak szoros utógondozás és aktív metasztázis-sebészettől várható.]

Regős János dr.

Sportorvostan

Aerob edzés hatása az 1-es típusú diabetesben a lipidszintekre. Laaksonen, D. E. és mtsai (Univ. of Kuopio, North Karelia Central Hosp., Ohio State Med. Centre): Med. Sci. Sports Exerc, 2000, *32*, 1541.

A 2-es típusú cukorbetegségben, csakúgy, mint az egészségesekben, az edzés kedvező hatásai a lipidekre közismertek. Az 1-es típusú diabetes általában normál testsúllyal, normális lipid- és lipoproteinszintekkel (de abnormális lipidanyagcserével) jár együtt, így a más betegségekben megismert edzéshatárok nem extrapolálhatók az inzulinfüggő cukorbetegségre.

56, 20–40 éves, fizikailag általában aktív, átlag 13 éve cukorbeteg, normális testsúlyú és testzsírtartalmú, normális (43 ml/kg perc körüli) aerob kapacitású férfi randomizáltan került az edzést végző vagy a kontrollcsoportba. A 12–16 hetes edzés során, fokozatosan növelve a távot és az intenzitást, a cél az volt, hogy heti 4-5 alkalommal, 30–60 percen át az aerob kapacitásuk 60–80%-ával legyenek képesek futni. Ezt mintegy egynegyedük érte el. Az étkezésüket a hétnapos kérdőív alapján a Micro-Nutrica programmal értékelték. Az edzéstöbblet nem jelentkezett lényegesen nagyobb napi energiafelvételben (2200–2300 Kcal/nap).

Az edzést végzők aerob kapacitása nőtt. Az össz- és az LDL-koleszterin, valamint az apo B szintje csökkent, a HDL-koncentráció és a HDL/apo A-I arány. (A HDL és az apo A-I a kontrollokban is nőtt – szezonális okból eredően? –, de az edzéshatás szignifikáns mértékű volt így is.) A kezdetben kedvezőtlen lipidértékek javultak nagyobb mértékben. Nem változott a testtömeg, a testzsír, a hemoglobin A_{1C} és az inzulinigény.

Az 1-es típusú cukorbetegek számára is jelentős érvédő hatást nyújt a testedzés.

Apor Péter dr.

Búvárkodás: alkalmasság, balesetek, speciális kóros következmények. Pfafki, G. és mtsai (Orthopädische Klinik Düsseldorf és Paderborn): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1301–1306.

Az összefoglaló cikk a szabad sportbúvárkodás (SCUBA) problémáit tárgyalja. Itt gázkeveréket lélegez be a búvárkodó személy, nincs összekötetésben a felszínnel.

Az alkalmasságot standardizált orvosi vizsgálat dönti el, az orvost ezirányú vizsga képesíti (Hock L. GTÜM e. V. Richtlinien [Ausgabe 1998.] für die Medizinische Vorsorgeuntersuchung von Sporttauchen Caisson, 1998, *13*, 150–165.). A leendő búvár jellemét, viselkedésmódját is vizsgálni kell, hogy veszélyhelyzeteket hogyan old meg. Az anamnézis, a fizikális vizsgálattal tájékozódó vízusvizsgálat (nincs részletezve), orr-fül-gégészeti vizsgálat, gyanú esetén tympanomanometria, nyugalmi EKG, spirometria – szükség esetén testpletizmográfia a kötelezően elvégzendő. Kizáró okok a tuba szellőzésének gátoltsága, az orrmelléküregek zárt volta, 80% alatti FEV_1, epilepszia (kivéve, ha gyógyszer nélkül öt éve nem volt roham). Negyven éves kor alatt 3 évente, e felett évente el kell ezeket végezni. Negyvenéves kor felett ergometria is kötelező, a kellő fittség hiánya időleges alkalmatlanságot jelent. Nincs értelme a mélységkorlátozásnak, a baj 10 méternél sekélyebb vízben is éppenúgy megtörténhet. Az összes baleset rizikója tízezer merülésre 1.

A kompressziós szakaszban (lemerülés) a nitrogén vagy az egyéb ismert gázok elnyelődnek a vérben és a szövetekben. A mélységet és az eltölthető időt a dekompressziós táblázatok, újabban az erre szerkesztett, a búvár karján viselt, kijelzővel bíró komputer mutatja. Minden merülést gondosan meg kell tervezni.

A testüregekben beálló nyomásváltozások fájdalmat, orr- fülvérzést, tompa nyomást, szédülést és hányingert okozhatnak. A belső fül zavarának triádja a szédülés, a hypacusis és a tinnitus. Haemoptoe és mellkasi fájdalom ptx-re, embóliára utal. A gázok intoxikációt okozhatnak a nagy parciális nyomásuk következtében. Az oxigénre vonatkozó kritikus érték 1,5 bar, ezt 70 méternél érik el levegőbelégzés esetén, de az oxigéndús keverékek (Nitrox) kisebb mélységnél is ilyenhez vezetnek, ezért a 30–40 méteres mélységet nem helyes túllépni. Hányinger, ajakremegés, nyugtalanság, szédülés, olykor tónusos-klónusos görcs az intoxikáció jelei. A nitrogénnarkózis egyes személyeken már 30 méter mélységben is megjelenhet, melyet az irracionális viselkedés jellemez. Feljebb emelkedve gyorsan megszűnik a tünet.

A felfelé tartó szakasz a dekompressziós fázis. A felszabaduló gázok dekompressziós betegséget okozhatnak, ennek I. típusa kután és musculoskeletalis elhelyezkedésű gázgyülemeket jelent (az előfordulás kb. 66%), a II. formája a neurológiai, vestibularis és cardiopulmonalis megjelenés (kb. 25%), míg az artériás rendszerbe átjutott gázbuborék pulmonalis barotrauma után embolizációt okoz (kb. 10%). Ha 30 méternél nem merülnek mélyebbre, a veszély jelentősen kisebb. Az ismételt le-fel közlekedés: „jojó-merülés", ha búvárkodás után magas hegyre mennek fel, a dehidráció, a testi megerőltetés, obesitas, foramen ovale vagy egyéb sönt fokozza a veszélyt.

A dekompresszió során megrepedhetnek az alveolusok és pneumothorax, mediastinalis emphysema keletkezhet. Akár egy méter mély víz is kiválthat ilyet, a vízben töltött időtartamnak nincs jelentősége. Gázbuborékok a vénás rendszerben mindig vannak, de tünetet csak akkor okoznak, ha a jelenlétük nagy, vagy ha átjutnak a tüdő megzavart szűrőjén vagy a söntön az artériás rendszerbe. A ptx és a gázgyülemek a felszínre érést követő 10 percen belül szoktak tünetet okozni (köhögés, dyspnoe, vérköpés, fájdalom), az embólia görcsöt, eszméletvesztést, féloldali tünetet, tudatzavart okozhat. A tünetmentes szak olykor sokkal hoszszabb. Az I. típusú dekompressziós betegség a nagyízületeket érinti leggyakrabban, de a búvárok között ismert a „búvárbolha": a bőrembólia okozta vörösség. Az idegrendszeri érintettség esetén inkább a spinalis tünetek fordulnak elő.

A kezelés: mielőbb rekompresszió szükséges oxigénpótlással. Döntő lehet, hogy milyen gyorsan jut el a búvár a nyomáskamrához, hogy kap-e útközben is oxigént. Légi szállítás csak 300 méternél nem magasabban vagy az 1 bar nyomás fenntartásával lehetséges. Az oxigént demand ventillel vagy félig zárt rendszerrel kell adni, esetleg intubálni kell. A gyógyszer (szteroid stb.) hatásossága kétséges. Az agyödéma megelőzésére a fejet fel kell támasztani szállítás közben. Néhány nap elteltével is érdemes a kezelést bevezetni a maradék-tünetek csökkentése érdekében. A fizioterápiát a nyomáskamrában el kell kezdeni.

Apor Péter dr.

A fizikai terhelés paradoxona. Maron, B. J. (Minneapolis Heart Institute Foundation, Minneapolis, Egyesült Államok): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1409–1411.

Retrospektív és keresztmetszeti vizsgálatok szerint az egyénre szabott terhelés csökkenteni képes a hirtelen szívhalál kockázatát, de a megfelelő és szokatlan erősségű tréning triggerelheti is a szívmegállást és a hirtelen halál bekövetkezését. A fizikai aktivitás a cardiovascularis betegségekben kimutatható preventív vagy provokatív szerepére vonatkozóan, a cardialis eredetű hirtelen halál fellépésének lehetőségét is figyelembe véve, eddig prospektív és nagy betegszámú vizsgálatok nem állnak még rendelkezésre.

A fizikai aktivitás paradoxona azt jelenti, hogy a kedvező hatások mellett a cardialis eredetű hirtelen halál gyakrabban fordulhat elő fizikai aktivitás alatt, vagy közvetlenül ezt követően. Néhány esetben ez fiatal sportolókon is megtörténik, akiket a fittség áldozatainak is tekintenek és halálukkal a média részletekbe menően és hosszan szokott foglalkozni. A leggyakoribb a hirtelen halál előfordulása életkori határok nélkül elsősorban azokon, akik rekreációs tevékenységet ellenőrzés nélkül végeznek, vagy szabálytalan kondícionáló programban vesznek részt. Sok esetben nem gyanított strukturális szívbetegségben szenvedőkön jelentkezik a hirtelen szívhalál, amely az életkorral összefüggést mutathat. Atheroscleroticus szívbetegség, idősebb életkor prediszponáló tényező távfutás, tenisz, izometriás tréning (például súlyemelés) során fellépő hirtelen halál kialakulására. Több mint 50 megfigyeléses epidemiológiai vizsgálat eredményeként igazolt, hogy a fizikai inaktivitás vagy ülő életmód a koszorúér-betegség kockázati tényezője, ami azt jelenti, hogy a cardiovascularis események bekövetkezése és a halálozás alakulása ebben a csoportban gyakoribb. Továbbá ezek a vizsgálatok megerősítik azt a tényt, hogy a rendszeres aerob tréning és megfelelő fittség elérése nők és férfiak körében egyaránt protektív tényező és csökkenti a myocardium-infarctus és más koszorúér-esemény bekövetkezésének kockázatát. Ezáltal számos országban a nemzeti népegészségügyi programokban a rendszeres testmozgás az elsődleges és másodlagos prevenció fontos részét képezi.

A túlzott fizikai megerőltetés következményei azonban összetettebbnek tűnnek. A kedvező élettani hatások mellett a megterhelő tréning hirtelen halált, myocardium-infarctust provokálhat, különösen olyanokon, akiknél az nem személyre szabottan történik. Albert és mtsai legutóbbi közleményükben a „Physicians Health Study" keretében hasonlították össze a hirtelen halál rizikóját erős fizikai megterhelés során az ún. „kockázati periódus" alatt (ami erős fizikai megterhelés időtartamát és az azt követő 30 percet jelentette), a könnyű fizikai aktivitásúakkal vagy az egyáltalán nem tornázókkal szemben. Ezután az idézett szerzők azt elemezték, hogy az egyénre szabott intenzív fizikai megerőltetés módosítja-e a hirtelen halál egyéni kockázatát, továbbá vizsgálták a koszorúér-eredetű hirtelen és nem hirtelen halál összesített kockázatát is. Tizenkétéves követés során 21 481 orvos közül 122 esetben következett be hirtelen halál, akik körében koszorúér-betegség a vizsgálat kezdetekor nem volt ismert és kérdőív segítségével, önbevallás alapján rendszeres fizikai tevékenységet is végeztek. A hirtelen halál kockázata a fizikai terhelés kapcsán 16,9 volt (95% CI [10,5; 27,0]), amely alapján következtetsük az, hogy az egyénre szabott erős tréning csökkenti a hirtelen halál kockázatát. Tudniillik a megterhelő tréning során a hirtelen halál kockázata igen alacsony, és 1,5 millió tréningre jut 1 hirtelen szívhalál, de ez még ritkábbnak bizonyult, ha rendszeres fizikai aktivitást végzők adatait elemezték. Az idézett szerzők eredményei is terhelés paradoxonját igazolják; az erőteljes fizikai aktivitás kétélű kard: egyrészt rövid távon fokozhatja a hirtelen halál kockázatát (nem megfelelően trenírozott koszorúér-betegségben szenvedők körében), másrészt véd az ilyen jellegű szövődményekkel szemben. Az idézett szerzők nem találtak összefüggést a kiindulási tréning gyakorisága és a követés során bekövetkezett nem halálos vagy halálos koszorúér-események teljes kockázatában. Ennek a magyarázata a tanulmány bizonyos tervezési hiányosságaiból eredhet. Egyrészt a terhelési szint meghatározása szubjektív megítélés alapján történt és a fittséget nem objektív mérési módszerekkel határozták meg, másrészt a fizikai aktivitás szintje az idők folyamán változhatott, és ezek befolyásolhatták a vizsgálat eredményét. A közepes erősségű tréninget végzők eredményei nem mérték és a könnyű tréninget végzőket az ülő életmódú kategóriába sorolták.

A congenitalis vagy genetikai eredetű cardiovascularis betegségben szenvedő fiatal atléták rendszeres tréninge provokálhat hirtelen halált, mérhető protektív hatás nélkül. Ilyen egyének számára a megerőltető tréning elhagyása ajánlott, de a versenyszerű sport is előnytelen és veszélyes számukra, így annak abbahagyása is szükséges.

Az összegyűjtött retrospektív és keresztmetszeti populációs vizsgálatok adatai alapján túlnyomó többségben a cardiovascularis előnyök állnak előtérben, még az erős intenzitású fizikai aktivitást is figyelembe véve a primer prevenciós stratégiában tünetmentes középkorúak és idősebbek esetében. Ezek az előnyök azonban magukban foglalják a hirtelen halál rejtett és nem kellően hangsúlyozott kockázatát is erőteljes tréning közben vagy közvetlenül utána.

Ismert koszorúér-betegségben a tréning hatásai a lehetséges komplikációk szempontjából összetettek és ellentmondásosak. A kedvező hatások nem következnek be valamilyen kockázat nélkül, különösen az előzetesen nem trenírozott vagy ülő életmódot folytatók esetében. A fizikai aktivitás lehetséges kockázatát azonban az esetek döntő többségében ellensúlyozza a cardiovascularis rendszerben bekövetkező előnyös változások sora, amelynek alapján az egyénre szabott, folyamatos fizikai aktivitás mindenki számára biztonsággal ajánlható.

Orosz István dr.

Pszichiátriai betegek terápiás sportolása. Meyer, T. és Broocks, A. (Univ. of Saarland és Lübeck): Sports Med., 2000, *30*, 269.

Az utóbbi 30 évben egyre gyűlnek az adatok a rendszeres edzéssel elérhető javulásról a pszichiátriai kórképekben is. A depresszió és a szorongás ismert módon kedvezően befolyásolható az edzéssel. A legtöbb pszichiátriai beteg edzetlen, sőt a „normál" fittséget sem éri el, emellett járatlan a testmozgásokban, de az edzésnek egyébként ugyanazok az ellenjavallatai, mint a normál személyeken. A nem maximális intenzitású tréning javasolható ugyanolyan gyakorisággal és tartammal, mint az egészségeseken: legalább heti 3–5, 30–60 perces, az aerob kapacitás 60–80%-át igénybe vevő, az egész izomzat közreműködését igénylő, bármely fizikai aktivitás.

A depresszió edzéssel kezelése az 1970-es évek végétől eredeztethető

(Greist). A Beck-skálán 12 feletti pontszámú betegek 10–12 hetes állóképességi vagy rezisztenciaedzése kedvező hatású, a változás jelentős a várólista kontrolljaihoz képest.

A pánikbetegséget is javítja az edzés a kontrollokhoz képest, de a clomipramin hatása hamarabb bekövetkezik, mint ahogy az edzés hat.

Alkohol- és drogaddikcióban az edzés hatása mérsékelt a rutinkezeléshez képest. Skizofrénia, major depresszió és bipoláris zavarok edzéssel kezeléséről még alig olvasható a Medline-ban referált közlemény. A krónikus fáradtság szindrómában az aerob edzés hatásosabb, mint a hajlékonyság gyakorlása.

E területen még csak a kezdeti lépéseket tette meg a tudomány. 89 közleményt idéznek a szerzők.

Apor Péter dr.

Szív- és érsebészet

Perkután pulmonális billentyű-beültetés a jobb kamra és az artéria pulmonális közötti konduitban lévő billentyű diszfunkciója miatt. Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Saliba, Z. (Service de Cardiologie Pediatrique and Department d'Anesthesie, Hopital Necker, Enfants-Malades, Paris, France): Lancet, 2000, *356*, 1403–1405.

A jobb kamrát az arteria pulmonalisszal összekötő érprotézisek, más néven konduitok bevezetése a gyermekszívsebészet fejlődésében lényeges előrelépést jelentett, hiszen segítségükkel lehetőség nyílott az addig gyógyíthatatlan veleszületett fejlődési rendellenességek sebészi kezelésére. E konduitok készülhetnek billentyű nélkül vagy tartalmazhatnak billentyűt is, mely utóbbi lehet állati eredetű xenograft, emberi homograft, vagy akár autogén pericardiumból előállított billentyű is. Hosszabb-rövidebb idő (4–15 év) elteltével a konduitok diszfunkcionálissá válhatnak vagy azért, mert a protézis belsejében fibrin- és thrombocytadús anyag rakódik le vagy azért, mert a benne helyet foglaló billentyű degenerálódik, elmeszesedik s rajta idővel szűkület és elégtelenség is kialakul. A konduitdiszfunkció kezelésére, a reoperáció késleltetésére megkísérelték a szűkült struktúrák katéteres úton történő tágítását és egyidejű stentelését. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy ez a módszer nem ideális, hiszen a szűkület mérséklése csak a pulmonalis regurgitáció növelése révén érhető el, ami tartós fennállás esetén jobb kamrai dilatációhoz, dekompenzációhoz és ritmuszavarokhoz vezethet.

A szerzők egy megelőző közleményükben már beszámoltak olyan állatkísérletről, melynek során sikeres perkután pulmonalis billentyű-beültetést végeztek. A borjú vena jugularis billentyűjét egy tágítható sztentre montírozták és ezt ültették be katéteres úton. Tizenegy kísérletből hét esetben volt sikeres az implantáció, mely után a billentyű öt állatban jól funkcionált két hónap elteltével is.

Jelen közleményükben az első klinikai esetet ismertetik. A beavatkozásra egy 12 éves fiúnál került sor, akinek születésekor kamrai sövénydefektussal társult pulmonalis atresiát diagnosztizáltak. Palliációként előbb egy centrális aortopulmonalis sönt-műtét, majd egy jobb oldali módosított Balock-Taussig sönt-műtét történt. Négyéves korában teljes korrekcióra került sor a kamrai sövénydefektus zárásával és egy 18 mm-es Carpentier-Edwards biológiai műbillentyűt tartalmazó konduitnak a jobb kamra és az arteria pulmonalis közé történő beültetésével. A gyermek 12 éves korára a xenograft degenerálódott, elmeszesedett, rajta 50 Hgmm-nyi nyugalmi nyomásgrádiens és jelentős insufficientia alakult ki, a jobb kamra mérsékelt dilatációjával. A beavatkozás előtt a beteg NYHA II. stádiumban volt.

A perkután pulmonalis műbillentyű-beültetésre általános érzéstelenítés mellett került sor. A 18 mm-es borjú jugularis interna-billentyűt glutáraldehidben fixiálták és egy tágítható platina sztentre aplikálták, majd a sztentet egy 18F vastagságú, speciálisan e célra kiképzett hosszú sheat segítségével deponálták a beszűkült xenograftba. A beavatkozás után az új pulmonalis billentyű kompetens volt és a pulmonalis diasztolés nyomás 8 Hgmm-ről 16 Hgmm-re emelkedett. A jobb kamrai nyomásnak a szisztémás nyomáshoz viszonyított aránya a műtét előtti 85%-ról 66%-ra csökkent, majd egy hónap elteltével ez az arány már megközelítette az 50%-ot. A beavatkozás alatt és azt követően szövődményt nem észleltek. A beteget 5 nap elteltével otthonába bocsátották. Az egyhónapos ellenőrzéskor a beteg NYHA I. stádiumban volt, a pulmonalis műbillentyű jól zárt s a szintjében mérsékelt reziduális szűkület volt észlelhető.

A szerzők a világon az első emberen végzett perkután pulmonalis műbillentyű-beültetésről számoltak be. Véleményük szerint a felhasznált eszközök és módszerek fejlesztése révén a perkután műbillentyű-beültetés alkalmassá válhat a krónikus vénás elégtelenség, valamint az aortabillentyű-betegségek kezelésére is.

Szécsi János dr.

Szív- és keringési betegségek

Antikoaguláns kezelés pitvarremegésben: A nonvalvularis pitvarfibrilláció thromboembóliás szövődményeinek megelőzése alvadásgátló terápiával. Burkhard-Meier, C. és mtsai (Herzkreislauf-Klinik, Bad Berleburg; Sankt Katharian Hospital Frechen, Innere Abteilung Kardiologie; Medizinische Klinik III für Innere Medizin, Universitaet zu Köln, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1267–1271.

62 éves kor fölött arrhythmia absolutával járó leggyakoribb szívritmuszavar a pitvarremegés (PR), praevalenciája 2–5%. Incidenciája a korral párhuzamosan nő *(fellépésének esélye [odds ratio] az életkor előrehaladásával párhuzamosan tízévenként, 2,2-szeresére emelkedik; ref.).*

A nonvascularis pitvarremegésben (NVPR) az agyi ischaemiás történések, az ischaemiás cerebrovascularis insultusok (ICVI) fellépésének rizikója a nem fibrillálók 4–8-szorosa. *(A NVPR a leggyakoribb agyi vascularis embolisatióval járó kórállapot, a szív eredetű emboliák 46%-áért felelős; 15%-ot az AMI, 10%-ot a szívbillentyűket nem érintő reumás szívbetegség, 10%-ot bármely okból létrejövő bal kamrai működészavar, a maradék 19%-ot a különböző etiológiájú szívizom-megbetegedés indukálhatja; ref.)*

NVPR-be az ICVI-ok fellépésének valószínűsége évi 5%. Ide vonatkozó nagy vizsgálatok adatainak többváltozós analízise alapján olyan kockázati tényezőkre terelődött a figyelem, amelyek a stroke NVPR-ben előforduló 5%-os incidenciáját tovább növelik (a ICVI-ok rizikótényezői), ezek: a kórelőzményben szereplő TIA vagy stroke *(a ICVI veszélyét 2,5-szeresére*

növeli; ref.); a diabetes mellitus *(1,7-szeres kockázatnövekedés; ref.);* 65 év feletti életkor *(míg 50–59 év között 6,7%, 80–89 év között az acut stroke-s betegeknek már 36,2%-a fibrillált; ref.);* a kísérő szívbetegségek közül a cardialis decompensatio és a coronaria-betegség *az ICVI rizikóját 3-szorosára növeli; ref.).* Ezen ICVI rizikótényezők megállapítása a betegek prognosztikus besorolásában és ezen keresztül az adekvát terápia megválasztásában bír döntő jelentőséggel.

Szerzők áttekintették az AFASAK (1989) trial (n=671), a BAATAF (1990) tanulmány (n=420), a SPAF (1991) vizsgálat (n=421), a CAFA (1991) trial (n=378), a SPINAF (1992) vizsgálat (n=525), valamint az EAFT (1995) tanulmány (n=439) eredményeit. A tanulmányok a kumarin-készítmények hatását hasonlították össze placebo adásával, továbbá kumarin- és acetilszalicilsav (AAS)-terápia hatását vetették egybe.

Az elsődleges végpont az ICVI, egyéb vascularis esemény és a nagyobb vérzés volt.

Az AFASAK trialban (Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Therapy Study) a thromboemboliás események rizikócsökkenése a kumarin-csoportban 59% volt, míg az ASS kohorszban mindössze 16%.

Mind a BAATAF tanulmány (Boston Ares Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation), mind a SPINAF vizsgálat (The Stroke Prevention in Non-Valvular Atrial Fibrillation Trial), valamint a CAFA tanulmány (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation trial) kumarin kollektívában a thromboemboliás kockázat szignifikáns csökkenését mutatta. A BAATAF trialban a kumarinnal kezelt csoportban az ICVI-rizikó csökkenése 86% volt, igen kevés vérzés mellett.

A SPAF 1 vizsgálat (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) hatásosan antikoagulált betegeiben a primer történések (például ICVI) szignifikánsan ritkábban léptek föl, a kumarinnal kezelteken a kockázatcsökkenés 67%-os volt. Ugyanez volt az eredmény a SPAF 2 tanulmányban is, viszont az agyvérzések száma nőtt *(a cerebralis vérzések időpontjában az INR értéke 4,4 fölött volt; a jelenleg ajánlott cél – INR [INR 2-3] szerinti kumarin-kezelés azonban nem növeli számottevően a cerebralis haemorrhagia veszélyét és a major vérzés aránya is alig haladta meg a placebocsoportét; nem elhanyagolható az sem, hogy a cél – INR szinten végzett kumarin-medikáció okozta agyvérzés veszélye – az ellenjavallatok figyelembevételekor – lényegesen kisebb, mint NVPR-ben az ICVI kockázata; ref.).*

A 75 évnél fiatalabb, thromboemboliás rizikótényezőktől mentes NVPR-es betegeknek adott napi 325 mg ASS hatására az elsődleges történések rátája 0,5% volt.

A SPAF 3 vizsgálat (1996) összehasonlította a magas kockázatú betegeken *(n=1044; ref.)* a jelenleg javasolt cél – INR (2-3) szerint adott kumarin és a kis adag kumarin (INR 1,2–1,5) és a 325 mg ASS kombinációjának hatását. A magas rizikójú csoportba tartoztak azok, akiknek legalább 1 – a következőkben felsorolt – rizikófaktoruk volt: szívelégtelenség vagy bal kamrai diszfunkció (<25% roströvidülés echokardiográfiával), thromboemboliás kórelőzmény, 160 Hgmm-nél nagyobb szisztolés vérnyomás, nőknél 75 évnél idősebb kor. Egyértelműen igazolódott a kisdózisú kumarinos (INR 1,2–1,5) kombinációs kezelés hatástalansága *(a tanulmányt a tervezett idő előtt etikai okokból le kellett állítani, mivel az ICVI előfordulása – az adekvát terápiás dózisú kumarin-csoport évi 1,9%-os incidenciájával szemben – 7,9% (!) volt; ez különben az abszolút ICVI-incidencia 6%-os csökkentését és a relatív rizikó 75%-os redukálódását jelentette; ref.).*

Szerzők a NVPR embóliás szövődményeinek gyógyszeres megelőzésére Laupacis és mtsai ajánlását (1998) javasolják, amely szerint 65 éves kor alatt rizikótényező(k) hiányában 325 mg ASS, azok meglétekor kumarin (INR 2-3; 65–80 éves korban egyéb kockázati tényező(k) hiányában 325 mg ASS vagy kumarin (INR 2-3), azok fönnállásakor kumarin (INR 2-3); 80 év fölötti korban rizikótényező(k) nélkül ASS, azok meglétekor ASS vagy kumarin (INR 2-3) indikált.

Az amerikai ACCP ajánlás szerint ASS csak 65 évnél fiatalabb és rizikótényező nélküli betegeknek ajánlott, de választható akkor is, ha a 65–75 éves betegeken csak ún. egyéb kockázati tényezőjük (diabetes, koszorúér-betegség, hyperthyreosis) van, az összes többi esetben kumarin javasolt, úgy hogy az INR 2-3 legyen.

(Az európai ajánlás még tágabban adja meg a rizikótényezőket, amelyek meglétekor a kumarin-prevenció indikált: előző embolisation, ill. ICVI, hypertoniás kórelőzmény, MI utáni állapot, diabetes mellitus, bal kamra-diszfunkció vagy szívelégtelenség, 65 év fölötti kor, transoesophagealis echokardiográfiával [TE] megállapított 50 mm-nél tágabb bal pitvar, bal pitvari thrombus, bal pitvari működészavar; ref.)

A betegek jelentős részénél (33–66%) a PR nem állandó, hanem átmeneti, de mivel a thromboemboliás szövődmények szempontjából a paroxysmalis PR ugyanúgy viselkedik, mint a konstans PR, a terápia is ugyanaz (antikoaguláció).

A cardioversio antikoaguláns megelőzése. NVPR-ben cardioversio (CV) előtt 3-4 héten keresztül hatásos kumarin-kezelés történjék, majd a CV után azt legalább 4 hétig folytatni kell *(mivel az [elektromos vagy a gyógyszeres] CV thromboemboliás kockázata antikoaguláns profilaxis nélkül 1,2–5,3%, míg antikoagulációval 0,6%; ref.).*

Alternatív megoldás az ún. transoesophagealis echokarciográfiás irányítású CV stratégia („TEE guided approach"), amikor 48 órát meghaladó NVPR esetén rövid antikoaguláns kezelés (iv. heparin-infúzió) mellett TE történik és ha bal pitvari thrombus nincs, a CV rögtön (24 órán belül) elvégezhető, majd a hatásos antikoaguláns kezelést 4 hétig folytatni kell. Bal pitvari thrombusnál 4–6 hét antikoagulálás után a TE ismétlését ajánlják, a CV-t csak a thrombus kizárása után engedik meg, thrombus fennállása esetén a CV tovább halasztandó *(bár megfontolandó, hogy ilyenkor esetleg fölöslegesen vesszük el a CV esélyét a betegtől, ha a TE álpozitív; ref.).*

Az európai ajánlás gyógyszeres CV esetén akkor is javasolja az antikoaguláns kezelést, ha az NVPR 48 óránál rövidebb ideig tart, mivel lehetetlen előre megmondani, hogy mennyi idő alatt fog a sinusrhythmus helyreállni.

Bármelyik ajánlást kövessük is, elengedhetetlenül fontos, hogy terápiás döntésünket minden esetben az egyénre szabva hozzuk meg és külön-külön individuálisan mérlegeljük az antikoaguláns kezelés haemorrhagiás veszélyének és NVPR-ben a ICVI rizikójának az arányát.

Nyomatékosan hangsúlyozandó, hogy NVPR ellátásának legelső és lényegi része az antikoaguláns (vagy antithrombicus) kezelés. Sajnos annak ellenére, hogy évek óta megbízható irányelvek és hasznos ajánlások állnak rendelkezésre, amelyekre támaszkodva a szövődmények és a halálozás szignifikánsan csökkenthető és a betegek

életminősége lényegesen javítható lenne, a kollégák túl ritkán alkalmazzák az antikoaguláns terápiát *[az egyik nagy felmérés szerint 65 évnél idősebb, stroke miatt hospitalizált NVPR-ben szenvedő betegeknek mindössze 53%-át bocsátották haza kumarin-kezeléssel; ref.].*

Fischer Tamás dr.

A szívizom életképességének nem invazív értékelése és felbecsülése. Szerkesztőségi közlemény. Beller, G. A. (University of Virginia Health System, Charlottesville, Egyesült Államok): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1488–1490.

A gyógyszeres kezelés és a myocardium-revascularisatiós technikák fejlődése ellenére az ischaemiás cardiomyopathia – amelyet kiterjedt koszorúér-betegség és csökkent bal kamrai funkció jellemez – prognózisa továbbra is rossz. Az ötéves túlélés 50–60%-os. A prognózis annál rosszabb, minél súlyosabb a koszorúér-betegség, minél kisebb a bal kamrai ejekciós frakció és minél idősebb a beteg. A bal kamrai diszfunkciót a myocardium-nekrózis következtében kialakult myocardiumheg vagy a hibernált myocardium okozza. A hibernáció azt jelenti, hogy a reziduális véráramlás még elégséges a myocyták életképességének fenntartására, de a szisztolés kontrakcióhoz már kevés. A szisztolés funkció javul, ha a koszorúér-perfúzió növekszik, akár coronaria-revascularisatio eredményeként. Számos beteg esetében a heg és a hibernált állapot sok, változó kiterjedésű és különböző szívizomrészt érinthet.

A hibernáció elkülönítése a myocardium irreverzíbilis károsodásától, azaz a viabilitás nem invazív úton való kimutatása a klinikus döntését jelentős mértékben befolyásolja, ennek alapján el tudja dönteni azt, hogy mely beteg esetében lesz eredményes a revascularisatiós beavatkozás. Minél nagyobb a viabilis myocardium-szövet nagysága, annál jobb a prognózis. Ugyanúgy, minél inkább a hibernáció a myocardium-diszfunkció oka, annál jobbak a revascularisatiós beavatkozások eredményei, a csak gyógyszeres kezelésben részesültekkel szemben.

A myocardium viabilitás kimutatásának számos módja lehetséges: így a SPECT-vizsgálattal („single photon emission computer tomography"), ^{201}-Tl-mal vagy ^{99m}Tc sestamibi vagy ^{99m}Tc tetrofosmin alkalmazásával végzett szívizom-szcintigráfiás vizsgálatok. Ezen izotópok myocardiumba történő 50 vagy 60%-os felvételének igazolása viabilitásra utal. Perfúzió és metabolizmus szimultán is mérhető, a PET-vizsgálat (pozitron emissziós tomográfia) segítségével, nitrogén-13 ammónia mint áramlás-indikátor és ^{18}F-fluorodeoxiglükóz, mint a metabolizmus jelzője segítségével. A ^{18}F-fluorodeoxiglükóz-felvétel kimutatása a csökkent áramlású területen, az ún. „perfúziós-metabolikus mismatch", myocardium-viabilitásra, hibernációra utal. Alacsony dózisú dobutamin-echokardiográfiás vizsgálat (DOBET) az inotrop rezerv meghatározására alkalmas, a dobutamin indukálta szisztolés vastagodás az aszinergiát mutató szegmensekben szintén viabilitás kimutatására alkalmas.

A DOBET-vizsgálattal összehasonlítva a SPECT nagyobb szenzitivitású (85–90% versus 70–80%), de alacsonyabb specificitású (65–70% versus 80–85%) a revascularisatio utáni bal kamrai diszfunkció-javulás előrejelzése szempontjából. A SPECT-hez hasonlóan a PET is magasabb szenzitivitású (85–90%) és alacsonyabb specificitású (70–75%) mint a DOBET. A PET hátránya, hogy nem tudja elkülöníteni az epicardialis és az endocardialis viabilitást, magasak a vizsgálat költségei és nehezen hozzáférhető.

(Ref.: Magyarországon még kevesebb ilyen készülék áll rendelkezésünkre.)

A DOBET-vizsgálat korlátait a myocardiumszegmensek 15–20%-ának nem tökéletes vizualizálhatósága, a falvastagodás vizuális úton való mérési nehézségei és az a megfigyelés jelenti, hogy számos súlyosan ischaemiás szegmens vastagodásra-kontrahálódásra képtelen inotrop stimulusra, annak ellenére, hogy nyilvánvalóan viabilis myocardiumról van szó.

Napjainkban egy újabb képalkotó eljárás, a kine-MRI vizsgálat értékét vizsgálták gadolínium-alapú kontrasztanyag alkalmazásával, transmuralis kiterjedésű myocardium-viabilitás kimutatására. A N. Engl. J. Med. legutóbbi számában Kim és mtsai tesztelték azt a hipotézist, hogy a gadolínium, amely biológiailag inaktív anyag és valószínűleg diffúzióval jut az interstitialis térbe és ahonnan lassan is ürül ki, érdekes módon a diszfunkcionális myocardium területén a nem viabilis hegszövetben mutat fokozottabb felvételt („hyperenhanced"), amely szívizomterületek irreverzíbilis károsodásra, azaz heg kialakulására utalnak. Az MRI technika másik erőssége, hogy jó minőségű képeket ad, nincs olyan myocardiumszegmens, amely csak inkomplett módon lenne vizualizálható és nagyfokú térbeli feloldóképessége miatt a transmuralis kiterjedésű myocardium-károsodás meghatározható.

Felmerülhet a kérdés, hogy vannak-e olyan változók és jellegzetességek az MRI technikából adódóan, amelyek az ischaemiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kimenetelét megjósolhatnák? A kine-MRI vizsgálati módszer prediktív értéke nagy, a súlyos diszfunkciójú (akineticus és dyskineticus) területek elemzését illetően, ami ennek a módszernek az erőssége. A viabilis szívizomszövet kimutatásának – a hyperenhancement módszer alkalmazásával (25%-os ún. „cutoff" értéket alkalmazva a diszfunkciós régió bármelyikére) – a pozitív prediktív értéke (71%) és a negatív prediktív értéke (79%) hasonló volt, mint az egyéb képalkotó technikák során. Számos más izotópos és echokardiográfiás technikai módszer bizonyította már jelentős prognosztikai értéket. A kvantitatív tallium-szívizom-scintigráfia során Pagley és mtsai már megelőzően igazolták a viabilitási index segítségével (viabilitási index = azon myocardiumszegmensek száma, amelyekben a szövetek több mint 50%-os izotópfelvételt mutatnak), hogy szignifikáns összefüggés van a túléléssel és a szívátültetés szükségességével három évvel a revascularisatiós műtét után, azok körében, akiknél a műtét előtt a bal kamrai EF 28% alatt volt. Más szerzők szerint azon ischaemiás cardiomyopatiás esetekben, ahol viabilitás miatt revascularisatiós műtét történt, 18 hónapos követés során a mortalitás 6% a DOBET-vizsgálat alkalmazása után, szemben a viabilitást nem mutatók 17%-ával. Viabilitás jelenlétében, ha csak gyógyszeres kezelés történik, a 20%-ot is elérheti a halálozási arány.

Ehhez hasonlóan Meluzin és mtsai is igazolták, hogy DOBET-vizsgálat segítségével minél nagyobb viabilis myocardiunagyságot igazoltak, annál alacsonyabb halálozási arányt találtak, a nem halálos kimenetelű myocardium-infarctus és a keringési elégtelenség miatti kórházi kezelések száma is kevesebb volt. Bax és mtsai azt mutatták ki, hogy revascularisatio után csak azon betegek esetében javultak a szívelégtelenség tünetei, akik körében a DOBET-vizsgálat jelentős mértékű myo-

cardium-viabilitást mutatott ki. Haas és mtsai PET-vizsgálati eredmények alapján történt revascularisatio során 0%-os kórházi halálozást és 97%-os egyéves túlélést igazoltak, szemben a preoperatív PET-vizsgálat során viabilitást nem mutató myocardium revascularisatiója során észlelt 11,4%-os perioperatív halálozással és a 75%-os egyéves túlélési aránnyal.

Kontrasztanyaggal érzékenyített MRI-vizsgálat, megfigyeléses epidemiológiai vizsgálatok és egyéb nem invazív képalkotó technikák alapján, koszorúér-betegségben és bal kamrai diszfunkcióban szenvedő betegek körében, akik eseteiben jelentős nagyságú myocardium-viabilitás igazolható, a revascularisatiós beavatkozások nagyobb regionális és globális bal kamrai funkciójavulást mutatnak, mint a viabilitás nélküli esetekben. A betegek prognózisa is lényegesen jobb ezekben az esetekben. Prospektív randomizált vizsgálatok kellenek a jövőben annak meghatározására, hogy a myocardium-viabilitás nem invazív kimutatást – mint a terápiás döntés irányelveit meghatározó fontos tényező – mennyire érdekes és költséghatékony az ischaemiás cardiomyopathiában és a pangásos szívelégtelenségben szenvedők kezelésének meghatározásában.

Orosz István dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Endometriosis. Farguher, C. M. (Dept. of Obstetics and Gynaecology, National Women's Hospital, Private Ba 92 189, Auckland 3, Új-Zéland): BMJ, 2000, *320,* 1449–1452.

Az endometriosis tulajdonképpen egy, az ectopiás endometrium miatti dysmenorrhoeával, dyspareuniával, kismedencei fájdalommal és subfebrilitással járó betegség. A diagnózist laparoszkóppal lehet felállítani. A legtöbb endometrium-sziget az ovariumban, a hashártyán és a Douglasban található. Gyakran okoz ovarialis cystát.

Tünetmentes esetben 2–22%-ban, a dysmenorrhoeában szenvedő nők 40–60%-ában található endometriosis. Az előfordulás legmagasabb arányú a 40 éveseknél. Etiológiája ismeretlen. Rizikófaktor a korai menarche és a késői menopausa. Az oralis kontraceptívumok csökkentik a rizikót. A szerző beszámol egy vizsgálatról, amikor is laparoszkóppal igazolt endometriosist placebóval kezeltek, mely során a betegek negyedénél spontán remisszió következett be, míg közel felénél az állapot változatlan maradt.

Mi a hormonális kezelés effektusa?

A kérdést követően összehasonlítva a kezelési módokat, kiemelkedő hatásfokú gyógyszert nem találtak.

Mi a műtéti kezelés hatásfoka?

Javaslata a laparoszkópos endometrium-szigetek ablatiója, a beidegzések dezerválásával.

Mi a preoperatív hormonkezelés effektusa?

A kérdésre a válaszuk nemleges, nincs jobb hatásfoka így a műtétnek.

Demeter János dr

Incidencia és remissziós arány az alsó húgyúti traktus betegségeinél. Møller, L. A., T. Jorgensen, G. L. (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Glostrup County Hospital, University of Copenhagen, DK-2600 Glostrup, Dánia): BMJ, 2000, *320,* 1429–1432.

A dán szerzők kérdőíves módszerrel egyéves követéssel vizsgálták az alsó húgyúti traktus betegségeinek típusait, előfordulási és gyógyulási arányait.

A 4000 megkérdezett 40 és 60 év közötti nő közül 2860-an válaszoltak. A kérdőív kitért valamennyi alsó húgyúti betegség tüneteire, így az incontinentiára és azok fajtáira, a vizelési gyakoriságra, a sürgősségi tünetekre, a hiányos hólyagürítésre, az éjszakai vizelésre. Természetesen rögzítették a beteg korát és lakóhelyét is.

Az egyéves követés alatt a tipikus stress-inkontinentia 10,4%-ban, de más tünetekkel is kísérve 14,8%-ban fordult elő. Sürgősségi tünetek 17,3%-ban jelentkeztek. Ez azért érdekes, mert a dán nők nagyobb számban részesülnek hormonpótlásban, mint a magyarok.

A magyarországi eredményekkel közel azonosan az összes előfordulási arány 28,5%.

Demeter János dr.

Medencefenék tornájának, elektromos stimulálásának és a hüvelyi súlyok összehasonlító vizsgálata női stressz-inkontinentiában. Bo, K., Talseth, T., Holme, I. (Norwegian Centre for Physiotherapy Research and Ullevål Stadion 0608 Oslo, Norvégia): BMJ, 1999, *318,* 487–493.

Szimpla vak, randomizált, kontrollált multicentrikus vizsgálat. A 107 bevont beteg diagnózisát urodinamiával állították fel. Átlagéletkor 49,5 és a betegség átlagos fennállása 10,8 év volt.

Medencefenék-torna 25, elektromos stimulálás 25, hüvelyi súly 25 betegnél volt, míg a kezeletlen kontrollcsoportban 50 fő szerepelt.

Az összehasonlító vizsgálatot a Pad-teszt és a hólyagnyomás mérésével végezték, melyet kiegészítettek a betegek szubjektív véleményével is.

Az eredmények a medencefenék tornájának látványos sikerét hozták: a nyomás 11,0 cm H_2-ról 19,2-re nőtt, míg a Pad-tesztnél 30,2 g a javulás. Ugyanez az elektromos stimulálás csoportjában 48 cm H_2O és 7,4 g, a hüvelyi súlyoknál 11,8 cm H_2O és 147 g.

Demeter János dr.

Termékenység, meddőség

Visszaüt a természet. Környezeti mérgek fékezik a szaporodást. Köhn, F. M. (Techn. Univ. München): Forschr. Med., 2000, *142,* 28.

Néhány környezeti anyag bizonyítottan károsítja a spermatermelést, sőt többről is feltételezik ezt a hatást. Nehéz azonban legtöbbször bebizonyítani, hogy individuálisan milyen oka van az infertilitásnak.

Voltak, akik az évtizedek során fokozatosan romló emberi spermaszámáért nem kis részben az ösztrogén-hatású anyagok környezetünkben mind gyakoribbá válását tették felelőssé. Ugyanakkor mások ezt tévesnek minősítik, hisz egyes adatokat indokolatlanul nem vettek figyelembe, mégpedig azokat hagyták ki, amelyek az illető kutatók elméletét cáfolták volna. Tény viszont, hogy a Föld egyes részein eltérő a sperma sűrűsége és a tenyészállatok ondóaktivitása nem változott. Újabban nem kizárólag a sűrűséget veszik e tekintetben figyelembe, hanem egyéb paramétert is, így például az akroszomális reakciót.

E károsító anyagok a libidóra, a szexuális magatartásra, a spermatogenosisra, az oogenesisre, a hormonháztartásra, a pubertás korára, a megtermékenyülés folyamatára, a megtermékenyített petesejtre a beágyazódás előtt is hatnak. A hatása maga kihat a pretesticularis folyamatra (FSH-mennyiség), a testisre (spermatogenesis, Sertoli- és Leydig-sejtek). Epidémiás jellegű lehet

az ionizáló sugárzás és az extrém hőhatás. Normál körülmények között napjainkban gyakorlatilag nem kell számítani arra, hogy a környezet tényleg számbavehető mértékben károsítsa a nemzőképességet, így az elektromágneses hatás sem veszélyes. A dohányzás és az alkohol viszont bizonyítottan károsít.

A drogok ilyen hatását még nem vizsgálták elég intenzitással, de a gyakori gyneacomastia hormonhatást feltételez.

Sokan vizsgálták a munkahelyi anyagok hatását. A növényvédőszerek közül a Nematozid nevű gyümölcsfapermetező szer egyértelműen akár azoospermiát is okozhat, míg a többi növényvédőszer hatása nem egyértelmű. A szerves oldószerek egy része biztosan ártalmas, mások hatása kérdéses. A nehézfémek közül a higany és ólom biztosan veszélyes, mások csak feltételezetten. A higanymérgezés a libidót is csökkentheti. Az aromás szénhidrogének hatását még nem vizsgálták eléggé, de gumigyári munkások spermája kifejezetten romlott. Hormonhatású szerek mindenképp befolyásolják a nemzőképességet. Ha az anya a terhesség alatt stilbén-készítményt szedett, nagy valószínűséggel olyan fiút szült, akinek genitális fejlődési rendellenessége van.

Aszódi Imre dr.

Tényeken (bizonyítékokon) alapuló orvoslás

„Evidence-Biased Medicine" – avagy csalóka evidenciák. Rogler, G., Scholmerich, J. (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I. Klinikum der Universität Regensburg 93042 Regensburg, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1122–1128.

A Tényeken Alapuló Orvoslás megalapítói arra hivatkoztak, hogy minden orvosi beavatkozás megítélésének számszerű tényeken kellene alapulnia, melyeket jól tervezett klinikai, epidemiológiai tanulmányokkal kell bizonyítani. Sokan a Tényeken Alapuló Orvoslást az állami költségvetés területén is figyelembe veendő tényezőként emlegetik, hiszen az egészségügyben érezhetően növekvő gazdaságossági igény fontossá teszi az egyes kezelési formák hatékonyságának megállapítását, vagyis azt, hogy csak a legköltséghatékonyabb eljárásokat alkalmazzuk.

A cikk a Tényeken Alapuló Orvoslás értékeinek elismerése mellett rengeteg problémát is felvet: magát az evidencia fogalmát – mely a mai hivatkozások, tanulmányok egyre nagyobb számában megjelenik – is kritikusan boncolgatja. Ezzel kapcsolatban a szerzők a következő megfontolandó kérdéseket vetik fel:

– Az evidencia fogalma ma sem egyértelműen definiált, ezért a tudományfilozófusok és az ismeretelmélettel foglalkozók, mint megbízható „döntéshozatali eszközt" nem tudják elfogadni.

– A Tényeken Alapuló Orvoslás eszközeként a placebokontrollált prospektív randomizált vizsgálatokat, metaanalíziseket követelik meg. Egy tanulmány eredményeit azonban nagymértékben befolyásolják a földrajzi lokalizációból adódó tényezők (etnikai hovatartozás, politikai, gazdasági körülmények), rendelkezésre álló anyagi források, sőt gyakran rejtőzködő érdekviszonyok is. Egyetlen terápia hatékonyságára irányuló két vizsgálat olykor ellentétes eredményekre is vezethet, anélkül, hogy világos lenne melyik valóban az igaz. Léteznek tehát ezek a torzítások, melyek egy bizonyos eljárás tényleges értékének megítélését kétségessé teszik.

– A Tényeken Alapuló Orvoslás megalapítása ún. módszertani levelek (guideline) megalakításához vezetett. Már ma is mintegy 10 000 létezik, különböző országokban, különböző megfogalmazásban ugyanarról a kérdésről. Ugyanakkor ezen ajánlásokat folyamatosan aktualizálni, felülbírálni kellene (különös tekintettel az interneten megjelenő adatokra), mely rendkívül időigényes és így az eredeti időmegtakarító szerepét elveszítené. Ezen módszertani levelek – bizonyos tekintetben – még akadályozó tényezők is lehetnek, mert hátráltathatják a klinikai kutatások tervezését és végrehajtását.

– Mi lehet a Tényeken Alapuló Orvoslás célja? David Sackett szerint a mindenkori tudományos eredményeknek tudatos felhasználása a konkrét beteg optimális egyéni ellátása érdekében. Gyakorlata magában foglalja az egyéni klinikai ismeretek és a szisztematikus kutatásokból származó mindenkori adatok integrációját. Az evidenciák feleslegessé tesznek korábban elfogadott diagnosztikus teszteket, kezelési formákat és helyükbe pontosabbakat, biztonságosabbakat helyeznek. Összeegyeztethetők-e ezek a személyes tapasztalatokkal?

– Az evindenciák megítélésében három kritériumot határoztak meg:

1. van-e biológiai értelme;
2. vonható-e párhuzam egy új eredmény és egy korábbi bizonyított között;
3. van-e epidemiológiai értelme.

Ezen kritériumok felállításának veszélyességét mutatja az is, hogy egy felfedezés biológiai értelme csak bizonyos klinikai megfigyelések ismeretében határozható meg.

– A Tényeken Alapuló Orvoslás nem emeli az orvostudományt a magas prediktív értékű tudományok közé, mint amilyen a fizika vagy a matematika. Már a görögök is az orvoslást különleges művészetnek tartották. Az orvos kezelheti a páciensét legjobb tudása szerint, az ismert törvényszerűségeknek megfelelően, a páciens mégis meghalhat, míg mások kevésbé körültekintő kezelés mellett felépülhetnek. Az orvoslásban mindig van megjósolhatatlan faktor, ami a biológia örök bizonytalanságából adódik. Ez a bizonytalanság jelenti a legnagyobb különbséget más egzakt tudományokkal szemben.

– A Tényeken Alapuló Orvoslás nem válhat külön diszciplinává.

A szerzők arra világítanak rá, hogy bár a Tényeken Alapuló Orvoslás nagy segítséget jelent számunkra, általa csak féligazságokhoz jutunk és a tapasztalati medicinával karöltve segítheti csak a betegek individuális kezelést.

Miklán Dóra dr.

Toxikománia

A drogfüggőség mint krónikus orvosi probléma. McLellan, T. A., Lewis, D. C., O'Brian, C. F. és mtsai (The Treatment Research Institute, 150 S. Independence Mall W, Suite 600 Philadelphia, PA 19106-3475, USA): JAMA, 2000, *284*, 1689–1695.

A drogfüggőségből származó súlyos szociális problémák sokakban, így számos orvosban és más szakemberekben is, azt a képet alakították ki, hogy a probléma lényegében társadalmilag és orvosilag nem kezelhető. Nincs megfelelő súlya a képzésben, a már gyakorló orvosok többsége szerint pedig nincsenek alkalmas és hatékony addikciókezelési módszerek. Mások az akutan kezelhető és gyógyítható állapotokkal vetik össze a drogfüggést. A szerzők ezzel szemben, széles körű irodalmi áttekintésre alapozva, úgy vélik, hogy az anyagfüggést más krónikus betegségekkel/állapotokkal reális összevetni. Választásuk a már alaposan

ismert 2-es típusú diabetesre, a magas vérnyomásra és az asztmára esett.

A diagnózis terén megállapítják, hogy a függés, ill. addikció legfőbb kritériuma nem a fiziológiai függés (tolerancia, elvonási jelenség), hanem a „szer iránt érzett kényszerítő, a hátrányos következményeket semmibe vevő vágy" – és ennek megállapítására a mindennapi betegellátásban is jól használható gyors kérdőívek léteznek.

A genetikai háttérre vonatkozó adatok alapján a szerzők megállapítják, hogy a dohány-, alkohol-, heroin- stb. függés nagyjából ugyanolyan mértékben meghatározott genetikailag, mint az összehasonlításra kiválasztott három krónikus betegség. Az önkéntes személyes cselekvés felelősségét a szerfüggés kialakulásában mindenki fontosnak tartja – azonban belátható, hogy más krónikus állapotokban is az, például a hipertóniában a sófogyasztási, étkezési, testmozgási szokások. És ha az első használat önkéntes is, az első akut reakciót, mely a további használatot, ill. elfordulást jelentősen befolyásolja, genetikailag adott élettani tényezők határozzák meg.

Az akut hatás azonban nem magyarázza a lassan kialakuló toleranciát és függést. A szerzők itt a függőséget okozó szereknek az agytörzsi dopaminerg „jutalmazási" rendszerre gyakorolt, jól ismert hatását írják le; és felvetik azt a máig sem lezárt kérdést, hogy a néha igen gyorsan kialakuló agyi függőség miért nem szűnik meg ugyanolyan gyorsan a szer elvonásakor. A transzmitter-rendszerek károsodásán felül itt a tanulási jelenségeknek lehet szerepük: a már többször alkoholmámorral jutalmazott „fizetésnap – haverok – sarki kocsma" ingeregyüttes tudatos elhatározás ellenére is kontrollvesztéshez vezethet. Detoxikált, absztinens személyek a szer fogyasztásának képernyőn történt bemutatására úgy reagálnak, mintha bennük is hatna az anyag.

A drogfüggők kezelésének kritikus pontja a hosszabb távú eredményesség. A cikkben bemutatott három vizsgálat egybehangzóan azt mutatja, hogy a tanácsadásba, gondozásba bevont esetek között szignifikánsan több a felhagyó és kevesebb a következményes egészségügyi és egyéb probléma – a szerzők azonban hangsúlyozzák, hogy a gondozás igénybevétele már maga is a végeredményt befolyásoló döntés.

Azon függőségek esetében, ahol gyógyszeres kezelés rendelkezésre áll (nikotin, opiátok, alkohol) a medikációnak a használat csökkentésében, a leszokásban és az absztinencia fenntartásában is jelentős pozitív szerepe lehet – ha azt megfelelő hosszú távú gondozás, támogatás egészíti ki. Itt a szerzők hangsúlyozzák, hogy az érintettet a drogfüggésből kigyógyítani aligha lehet, de állapota stabilizálható. Ez az életmódbeli változtatásokon, a támogató csoportokhoz (például névtelen alkoholisták) való csatlakozáson és a krónikus kezelésen/gondozáson múlik – ugyanúgy, mint más krónikus betegségek esetében. Megállapítható, hogy a függésből kihozottak egyéves visszaesési aránya nem rosszabb, mint amilyen mértékben a magas vérnyomásosak, 2-es típusú cukorbetegek és asztmások együttműködnek kezelőorvosukkal és az eredményt rontó tényezők (alacsony társadalmi status, támogató környezet hiánya stb.) is hasonlók. Jelentős és a szerzők szerint kiküszöbölendő eltérés viszont, hogy a szerfüggés krónikus kezelését az egészségbiztosítók általában nem fedezik.

Végszó gyanánt a szerzők a drogfüggés és a többi krónikus állapot közötti hasonlóságot hangsúlyozzák. Ebből egyrészt a tartós gondozásba vonás, mint az eredményesség alapfeltétele következik, másrészt viszont az, hogy hatékony eljárások és szerek birtokában az egészségügyi ellátásnak aktívabban kellene a drogfüggőket keresni, kiszűrni és kezelésbe vonni – mindezt persze biztosítási fedezet mellett.

[Ref.: A cikk „tankönyv minőségű", igen jó összefoglaló. A jelen magyar helyzetet tekintve teljes terjedelmű elolvasásra ajánlható minden érintett – orvos és nem orvos – szakembernek.]

Papp András dr.

Trópusi betegségek

Maláriamentesítés szigeteken. Kaneko, A. és mtsai (Dept. of International Affain and Tropical Medicine, Tokyo Women's Medical University School of Medizine, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japán): Lancet. 2000, *356*, 1560–1564.

A malária a több évtizede folyó erőfeszítések ellenére ma is egyik legnagyobb tömegeket érintő járványos betegség, és a világ közegészségügyének súlyos gondja. Az eradikációs programok sikerét számos tényező szabja meg, alapvető fontosságú a helyi viszonyok gondos felmérése.

Szerzők az Ausztráliától keletre fekvő, az Új-Hebridákhoz tartozó Vanuatu szigetcsoport kisebb szigetein folytattak a malária kiirtására irányuló munkálatokat. A szigetek malária-fertőzöttsége különböző mérvű, *P. falciparum*- és *P. vivax*-fertőzés egyaránt előfordul. Az eradikációra kijelölt sziget mezoendémiás jellegű volt. Környezeti kontrollként egy maláriamentes és egy súlyosan fertőzött szigetet is szoros megfigyelés alá vettek, itt maláriellenes beavatkozások nem történtek. A kombinált program 1991-ben indult. Ennek keretében elsőként a 718 lakosra kiterjedően, 9 héten át, intenzív antimaláriás kezelést végeztek, ezzel szinte teljesen eliminálták a parazita-rezervoárt. Egyidejűleg kezdték meg a teljes lakosság szúnyogirtóval (permethrin) impregnált ágyneművel való folyamatos ellátását, ez azóta is változatlanul folyik. A maláriát átvivő *Anopheles farauti* tenyészhelyeként szereplő, kiterjedt felszíni vizekbe a szúnyog lárváját táplálékul elfogyasztó halfajt telepítettek. A lakosságban rendszeres, folyamatos maláriakontrollt végeztek.

A malária-mutatók (parazitaindex, lépindex) rohamosan javulni kezdtek. Előbb a *P. falciparum* tűnt el, majd néhány behurcolástól eltekintve *P. vivax*-fertőzések sem jelentkeztek. A komplex módon végzett eradikáció eredményeképpen a sziget jelenleg is maláriamentes. A párhuzamosan megfigyelés alatt álló maláriás, illetve maláriamentes két szigeten a helyzet az eltelt 10 év alatt változatlan maradt.

A siker fő tényezői a lakosság teljességre törekvő tömeges kezelése, a szúnyogirtóval átitatott ágynemű folyamatos biztosítása, valamint a folyamatos kontroll. A larvivorus halak betelepítése bár olcsó és hasznos, de csupán kiegészítő tényezőnek tekinthető.

Szigetek maláriamentesítését a speciális földrajzi helyzet segít. A siker eléréshez és az eredmény fenntartásához azonban – amint az számos korábbi próbálkozásban kiderült – az eradikáció szokásos, egyéb eszközeit is alkalmazni kell, különösen a trópusi éghajlaton.

Budai József dr.

Tüdőgyógyászat

Klinikai index az asztma súlyosságának előrejelzésére. Castro-Rodriguez, J. A. és mtsai (Univ. of Arizona, Tucson):

Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, *162,* 1403.

A Tucson Children's Respiratory Study kapcsán 13 éves korukig követett gyermekek klinikai előzményei alapján két index volt képezhető. A „szigorúbb" index az első 3 életévben észlelt gyakori zihálást, a két „nagy rizikó": a családi asztma és az atópia közül az egyik fennállását, valamint a három „kis rizikó" eozinofília, megfázás nélküli zihálás, allergiás rhinitis közül kettő fennállását jelenti. Ha ez a helyzet állott fenn, az esély arra, hogy 9–13 éves korig asztmásnak minősítenek egy gyermeket, 4,3–9,8-szoros volt. Ha csak egyszer zihált-sípolt a gyermek, plusz a fenti major és minor rizikó-konstelláció állott fenn, az előrejelzést 2,6–5,5-szörös valószínűségű. Negatív „szigorú index" esetén a gyermekek több mint 95 százaléka nem lett asztmás.

Mivel sem genetikai, sem biokémiai előrejelző nem utal a várható asztmára, a klinikai megfigyelések haszna igen nagy.

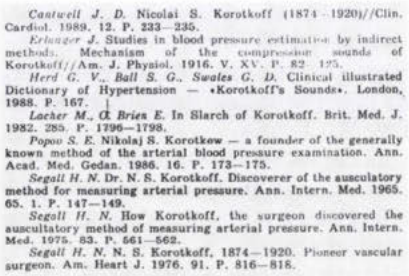
Apor Péter dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

N. N. Korotkov orosz sebészről

T. Szerkesztőség! Az Orv. Hetil. (2000, *141,* 507–509.) ez évi 10. számában (Horus) olvastam *Bernscherer György dr.* kitűnő tanulmányát Nyikolaj Szergejevics Korotkov (1874–1920) címmel, orosz sebészről, a vérnyomásmérés úttörőjéről. Eszembe jutott, hogy 1998. márciusában Moszkvában az Orvostörténészek Nemzetközi Szövetsége I. Kongresszusán (l. beszámolómat: Orv. Hetil., 1998, *139,* 2170.) egy kedves, nagyműveltségű szentpétervári orvostörténész örömmel ajándékozott meg – mint „nyugatról jött" meghívott vendéget – legújabb könyvével: Sz. E. Popov: Nyikolaj Korotkov orvos c. orosz nyelvű monográfiával (Lenizdam Kiadó, Szankt-Péterburg, 1996. – ISBN 5-289-01779-8). Bernscherer dr. cikkét elolvasva, most ezt a könyvet lapozom.

A 112 oldalas kis monográfia a szentpétervári kiadónál A világ orvostudománya klasszikusai sorozatban jelent meg. Számos ábrát tartalmaz, például Korotkov orvosi diplomáját, könyveinek címlapjait, a híres orosz sebész *Nyikolaj Ivanovics Pirogov* (1810–1881), valamint felesége *Jelena Alekszejevna Korotkova* fényképét stb. Fejezetcímek: A szerzőtől. – Pályaválasztás 1874–1904. – Kutatások és felfedezések 1904–1905. – A módszer születése 1905. – Szomorú körülmények 1906–1920. – Utószó helyett. Az értékes összefoglaló könyv teljességre törekedve közli Korotkov tudományos munkáinak jegyzékét és a róla szóló irodalmat is. Ennek nem orosz nyelvű részletét idézem *(1. ábra),* ami igazolja, hogy Korotkov Nyugaton is mennyire nagyra becsült orosz orvos.



Cantwell J. D. Nicolai S. Korotkoff (1874–1920)//Clin. Cardiol. 1989. 12. P. 233–235.
Erlanger J. Studies in blood pressure estimation by indirect methods. Mechanism of the compression sounds of Korotkoff//Am. J. Physiol. 1916. V. XV. P. 82–125.
Herd G. V., Ball S. G., Swales G. D. Clinical illustrated Dictionary of Hypertension — «Korotkoff's Sounds». London, 1988. P. 167.
Locher M., Ot Brien E. In Slarch of Korotkoff. Brit. Med. J. 1982. 285. P. 1796–1798.
Popov S. E. Nikolaj S. Korotkow — a founder of the generally known method of the arterial blood pressure examination. Ann. Acad. Med. Gedan. 1986. 16. P. 173–175.
Segall H. N. Dr. N. S. Korotkoff. Discoverer of the ausculatory method for measuring arterial pressure. Ann. Intern. Med. 1965. 65. 1. P. 147–149.
Segall H. N. How Korotkoff, the surgeon discovered the auscultatory method of measuring arterial pressure. Ann. Intern. Med. 1975. 83. P. 561–562.
Segall H. N. N. S. Korotkoff, 1874–1920. Pioneer vascular surgeon. Am. Heart J. 1976. 91. P. 816–818.

1. ábra: Korotkovról szóló irodalom részlete Popov könyvéből

A könyvet nem idézi egyébként általam is nagyra becsült cikkében *Bernscherer György dr.,* bizonyára nem ismeri. Hozzászólásom nem von le semmit Bernscherer dr. tanulmánya értékéből, inkább ennek aktualitására kívánja felhívni a figyelmet.

Ezzel a Korotkov témát bizonyára hosszú időre kimerítettük.

Honti József dr.

Ismerjük meg a hazai irodalmat

T. Szerkesztőség! Érdeklődéssel olvastam *Lázár György dr. és szerzőtársainak* „A Boerhaave-szindróma sebészi kezelése" címen megjelent dolgozatát (Orv. Hetil., 2000, *141,* 2255–2258.). A leírtak érdemi részével egyetértek, vita tárgya csupán az, de ezt a szerzők is említik, hogy a 24 órán túl észlelt perforációkban kötelező-e a nyelőcső-kiirtás, akkor is, ha a szakadás nem már eleve kóros nyelőcsövön jött létre. Ez a vita nem is dőlhet el, mert az időtényezőn kívül jó néhány más szempont is közrejátszik a teendők eldöntésekor. Betegeik gyógyulása azonban mindenképpen igazolja az adott esetekben követett stratégiájukat.

Mi késztet hát hozzászólásra? Egy jelenség, mely sajnos egyre inkább elharapózik a hazai szakirodalomban főként akkor, ha a közlemény – mint jelen esetben is – egy aránylag ritka kórképpel kapcsolatos, nevezetesen: a hazai előzmények elégtelen, felületes ismerete és ennek megfelelő ismertetése. Ezért jutottak arra a téves következtetésre, hogy „hazánkban csak néhány esetet közöltek". Ha nem kerüli el figyelmüket szerzőtársaimmal a Magyar Sebészetben (1997, *50,* 47–52.) a témával kapcsolatosan írt közlemény, akkor az abban mellékelt táblázatból, az is kiderülhetett volna, hogy 1992-ig 10 közleményben 12 eset ismertetésére került sor, továbbá az is, hogy az első közlés alulírottól származik (Fül-Orr-Gégegyógyászat, 1969, *15,* 145–155.). Az elsőnek idézett közleményben további 3 eset, azt követően újabbak *(Altorjay és mtsai)* ismertetése történt. Ez tehát nemzetközi méretekben is jelentős hazai tapasztalatot tükröz, aminek a mai „kulcsszavas közlemények" és számítógépes nyilvántartásos világban nem nehéz utánajárni.

Keszler Pál dr.

T. Szerkesztőség! Az *Orvosi Hetilap* OH-41/2000-es számában megjelent közleményünkhöz (A Boerhaave-szindróma sebészi kezelése, Lázár Gy. és mtsai) kapcsolódó hozzászólásra az alábbiakban adjuk meg válaszunkat.

Közleményünkben nem kívántuk a teljes hazai irodalmat ismertetni, azonban valóban sajnálatosnak tartjuk, hogy az első hazai Boerhaave-szindróma sikeres kezeléséről szóló közleményről nem számoltunk be. Ennek részben oka a mai magyar sebészi és nem sebészi irodalom számítógépes nyilvántartásának hiánya.

Lázár György dr.

BESZÁMOLÓK

Beszámoló Mikola István egészségügyi miniszter január 30-án tartott sajtótájékoztatójáról

Mikola István egészségügyi miniszter tájékoztatójában több fontos és aktuális tárgykört érintett.

Elsőként a gyógyszerekkel kapcsolatos újabb megállapodásként ismertette, hogy – miután az eddig elkészült tervezet sem a minisztérium, sem a gyártók tetszését nem nyerte el – újból tárgyalni fognak a támogatott gyógyszerek áráról, és ennek megfelelően az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek ára július 1-jéig nem változik. Július 1-jétől pedig átlagban 6,3%-os emelkedés várható.

Március 1-jén csupán a támogatásban nem részesülő gyógyszerek új ára kerül kihirdetésre. Ezen gyógyszerek árának befolyásolására a minisztériumnak nincs jogi lehetősége, csupán ésszerű önmérsékletre hívta fel a gyártók figyelmét. Itt a várható áremelkedés 9–12% körüli lesz.

Az ártárgyalásokat a minisztérium arra is fel akarja használni, hogy a külföldi gyártókat ösztönözze a hazai telepítésű gyártások fokozására és a hazai gyógyszerkutatások, -fejlesztések támogatására.

A kormány, úgy döntött, hogy *Gógl Árpád* volt egészségügyi miniszter nevével fémjelzett közhasznú társaság megalakulását nem támogatja. Az Egészségügyi Minisztérium gondozásában marad a Klub Aliga. Bár ennek felújítása tetemes összegbe kerül, de mind szakmai, mind gazdasági szempontok szerint ez igen nagy érték, és remélhetőleg nagy hasznára lesz a magyar egészségügynek.

Mikola István miniszter, arról is tájékoztatott, hogy a kormány foglalkozott a Nyugat-Európában nagy vihart kavaró, ún. „kerge marha-kór" magyarországi vonatkozásaival is. Elmondta, hogy a hazánkban végzett kb. 3500 vizsgálat során egyetlen állatban sem lehetett ilyen fertőzést kimutatni. A humán vonatkozású Creutzfeld-Jacob-kór vonatkozásában a közeljövőben bejelentési kötelezettséget írnak elő.

A Hungaropharma privatizációjáért a Miniszterelnöki Hivatal a felelős, de az Egészségügyi Minisztérium kötelessége arra vigyázni, hogy a művelet során sem a betegellátás, sem a gyógyszerészek érdeke ne sérüljön.

Végül a Miniszter Úr tájékoztatta a sajtóértekezlet részvevőit, hogy a minisztérium szervezésében 9 tagú egészségügyi csoport utazott India földrengés-sújtotta területére a lakosság egészségügyi ellátásának segítésére. A minisztérium mindvégig figyelemmel kíséri tevékenységüket és mindent megtesz egyéni biztonságuk védelmére.

A résztvevők kérdéseire válaszolva, Mikola István kifejtette, hogy átalakulásra szorul a rezidensképzés és a kredit-pontrendszer. A javaslatokat adó szakemberekből álló bizottság már elkezdte működését.

Ugyancsak módosítani – „lassítani" – kívánja a járóbeteg-, ill. szakrendelések privatizációs folyamatát, hogy az orvosok megfelelően fel tudjanak készülni a várható változtatásokra.

Az egyes önálló Országos Intézetek működésében mutatkozó hiányosságok (Kardiológiai, Traumatológiai, Országos Hematológiai és Vérellátó Intézet) leküzdésére a minisztérium minden segítséget megad, hogy az intézetek teljesíthessék mindazon feladatokat, amelyeket az alapító okirat számukra előír.

Kiss Róbert dr.

Sentinel Node 2000
(2nd International Sentinel Node Congress)
Santa Monica, CA, USA
2000. december 1–4.

Évtizedünkben kétségtelen, hogy a szolid tumorok sebészi onkológiájában a legnagyobb esemény az őrszem nyirokcsomó elmélet megfogalmazása és gyakorlati alkalmazásának megalapozása volt. Ennek értelmében a daganat lymphogen szóródása nem véletlenszerűen, hanem egy meghatározott és meghatározható sorrendben történik. Az elméletet először cutan melanomák, majd emlőrákok, illetve később egyéb daganatok terén kezdték el széles körben vizsgálni, annak ellenére, hogy az egyik első közlemény ebben a témában peniscarcinomákkal foglalkozott. Az elmélet jelentőségére utal az is, hogy az 1999 áprilisában Amsterdamban megrendezett első sentinel nyirokcsomó kongresszust követte a második, melyet 2000. december 1–4. között Santa Monicában rendeztek meg. A rendezvényen 417 regisztrált résztvevő jelent meg, 36 felkért előadás mellett összesen 125 poszter mutattak be és 33 bejelentett előadást tartottak. A résztvevők között Magyarországot hárman képviseltük 7 poszterrel.

A kongresszus első napja dominálóan a melanomával, a második az emlőrákkal, a harmadik pedig egyéb lokalizációjú szolid tumorokkal, azok közül is elsősorban az emésztőrendszeri daganatokkal foglalkozott. Melanoma malignum esetében egyre inkább nyilvánvalóvá válik, hogy az őrszem nyirokcsomó-status fontos progosztikai tényező és ez szinte független a metasztázisok méretétől. A kongresszuson ismertették a melanoma malignum új TNM osztályozásának elveit és hangsúlyozták, hogy manapság elengedhetetlenné válik, hogy melanomával kapcsolatos klinikai vizsgálatoknál patológiai stádium-meghatározás történjen, amihez a nyirokcsomók részleges vagy teljes eltávolítása szükséges. Ennek értelmében az őrszem nyirokcsomó-biopszia is a patológiai staging eszköze. Ugyancsak lénye-ges eredménynek tűnik alapkutatás szintjén, hogy az őrszem nyirokcsomók immunszupprimáltak és a primer tumorral való kölcsönhatásuk révén annak progresszióját elősegíthetik, függetlenül attól, hogy áttét kimutatható-e már bennük vagy sem. Beszámoltak arról is, hogy a melanomával kapcsolatos nemzetközi őrszem nyirokcsomó klinikai vizsgálat jól halad, lassan lezárul a betegtoborzás fázisa.

Emlőrák vonatkozásában többen is, úgy foglaltak állást, hogy annak, aki őrszem nyirokcsomó-biopszia alapján akarja meghatározni a daganat nyirokcsomó-statusát alapvető, hogy elsajátítsa a metodikát és ennek feltételeként legalább 30 axillaris blokkdissectióval komplettált műtétet kell csinálnia és ezalatt legalább 90%-os találati (azonosítási) arányt el kell érnie, valamint a dissectióval kiegészített műtéteknél a fals negatív arányt is alacsonyan (5% körül) kell tartani. Technikai vonatkozásban többnyire a kettős (vitális kék festéssel és radiokolloiddal történő) jelölésű technika mellett foglaltak állást a résztvevők. Emlőráknál is több, már folyamatban lévő klinikai vizsgálatról számoltak be. A randomizált vizsgálatok egyik részében azt szeretnék tisztázni, hogy az őrszem nyirokcsomó-negatív betegeknél milyen következményekkel jár a blokkdissectio elhagyása, míg más

vizsgálatokban az őrszem nyirokcsomó-pozitív betegek alternatív kezelési lehetőségeit vizsgálják. Az utóbbi vizsgálatok egyben rámutathatnak arra is, hogy a részletesebben feldolgozott őrszem nyirokcsomókban esetlegesen csak speciális technikákkal feltárt daganatsejteknek van-e, és ha van, akkor milyen a biológiai jelentősége.

A japán sebészek, többnyire annak köszönhetően, hogy országukban sok a korai gastrointestinalis tumor, nagy előrelépést tettek abban, hogy a tápcsatorna daganatainál is alkalmazható legyen az őrszem nyirokcsomó alapján végzett, csökkentett radikalitású műtéti kezelés. A magas színvonalú sebészi technikával kivitelezett műtétek video-esetbemutatásai közül egyet illusztrációként kiemelünk beszámolónkban. Egy korainak diagnosztizált nyelőcsőrákos betegnél, akinél az őrszem nyirokcsomó-biopsziát japán módra végzett nyirokcsomó-dissectióval egészítették ki, 120 nyirokcsomó közül csak az őrszem nyirokcsomó volt áttétes; ennyi nyirokcsomót a magyar patológusok soha nem tudnak megvizsgálni...

A három fő daganatlokalizáció mellett, kísérleti jellegű próbálkozásokról is hallhatunk beszámolókat a máj-, pancreas-, vulva-, méhnyak- és fej–nyak táji daganatok vonatkozásában.

Minden lokalizációjú daganat esetében a ritka és rendkívüli nyirokelvezetésre is mutattak példákat (például supraclavicularis őrszem nyirokcsomó emlőráknál és gyomorráknál, flexura lienalis körüli nyirokcsomó ileocoecalis szájadék körüli vastagbélráknál), aminek értelmében a jelenlegi TNM-rendszer lényeges revíziókra szorul, illetve egy-egy adott esetben a műtéti beavatkozásnak is eltérőnek kell lennie a megszokottól.

Számos lokalizációban az őrszem nyirokcsomók patológiai vizsgálatában előtérb kerültek a molekuláris technikák, annak ellenére, hogy az általuk kimutatható nyirokcsomó-érintettség biológiai jelentősége egyelőre még vitatott.

A kongresszus lezárásaként az új technika, az őrszem nyirokcsomó-biopszia jelentőségét a következő pontokban foglalták össze: 1. precíz stádiummeghatározást tesz lehetővé; 2. megkönnyíti az áttétes nyirokcsomók sebészi eltávolítását; 3. jól körülír egy nyirokcsomó-negatív betegcsoportot, akiknél a műtéti radikalitás csökkenthető; 4. javítja a klinikai vizsgálatok megbízhatóságát, értelmezhetőségét és összehasonlíthatóságát; 5. javíthatja a gyógyulási arányokat egyes nyirokcsomó-pozitív alcsoportokban; 6. új és hatékony eszközt ad a lymphogen daganatterjedés biológiai szerepének vizsgálatához és tisztázásához.

Kétségtelen, hogy ezek a pontok a technika perspektíváit foglalják össze, de még sok technikai, illetve biológiai paraméter vár tisztázásra ahhoz, hogy tudjuk az őrszem nyirokcsomó-biopszia valós gyakorlati jelentőségét és széles körű alkalmazhatóságának részleteit.

A szerzők ezúton mondanak köszönetet támogatóiknak, akik hozzájárultak ahhoz, hogy a kongresszuson tanulhassanak, illetve saját eredményeikről beszámolhassanak a nemzetközi fórumon: az Oktatási Minisztérium Kutatás-fejlesztési Helyettes Államtitkárságának (korábbi OMFB), az Emlőrák Gyógyításáért Alapítványnak (Magyar Szenológiai Társaság), a Magyar Onkológusok Társaságának és a Daganatok Sebészete Alapítványnak.

Cserni Gábor dr.,
Péley Gábor dr.,
Dubecz Sándor dr.

FELHÍVÁS

a Hemingway Alapítvány 2001. évi „Dr. Szabó György-díj" jelölésére

A **Hemingway Alapítvány** kuratóriuma felhívja az egészségügyi ellátásban, az orvosi kutatásban, oktatásban résztvevő intézmények és intézetek dolgozóinak figyelmét, hogy a **„Dr. Szabó György-díj"**-ra felterjesztést lehet tenni. Az írásban benyújtott – rövid szakmai javaslattal és curriculum vitae-vel ellátott – jelölések

beküldési határideje:
2001. május 31.

Cím: Hemingway Alapítvány „Dr. Szabó György-díj"
kuratóriuma,
1072 Budapest, Nagydiófa u. 8.

A **Hemingway Alapítvány** az orvostudomány területén kimagasló érdemeket szerzett magyar állampolgárok részére 1998-ban megalapította a neves orvosprofesszorról elnevezett **„Dr. Szabó György-díj"**-at.
A díjnak nevet adó dr. Szabó György, a magyar orvostudomány jeles személyisége volt, munkássága jelentősen befolyásolta a hazai és a nemzetközi tudományos életet. Kutatásainak számos eredménye világszerte tankönyvi adattá vált.

A Hemingway Alapítvány „Dr. Szabó György-díj"-át 1998-ban prof. dr. Halász Béla,
1999-ben prof. dr. Besznyák István, míg 2000-ben prof. dr. Flerkó Béla akadémikusok vették át.
A **Hemingway Alapítvány „Dr. Szabó György-díj"**-át, amellyel **egymillió egyszázezer** forint ösztöndíj illeti meg a kitüntetettet – a beérkezett jelölések és a kuratórium egyhangú döntése alapján – *2001 szeptemberében* ünnepélyes keretek között adják át.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2000. december 1. és december 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Alkalmazás
		neve	tart.	
Iomeron 200 mg/ml injekció 50 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	200 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 200 mg/ml injekció 100 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	200 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 250 mg/ml injekció 50 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	250 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 250 mg/ml injekció 100 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	250 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 300 mg/ml injekció 20 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	300 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 300 mg/ml injekció 50 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	300 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 300 mg/ml injekció 100 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	300 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 300 mg/ml injekció 150 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	300 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 300 mg/ml injekció 200 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	300 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 350 mg/ml injekció 20 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	350 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 350 mg/ml injekció 50 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	350 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 350 mg/ml injekció 100 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	350 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 350 mg/ml injekció 200 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	350 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 400 mg/ml injekció 50 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	400 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Iomeron 400 mg/ml injekció 100 ml (röntgenkontrasztanyag)	Bracco	iomeprol	400 mg/ml	röntgenkontrasztanyag
Nasacort AQ orrspray	RPR	triamcinolone	55 mcg	allergiaellenes szer
Amoclan Hexal filmtabletta	Hexal	amoxycillin+	500/125 mg	antbiotikum-komb.
Amoclan Hexal por szuszpenzióhoz	Hexal	amoxycillin+	25/6,25 mg	antbiotikum-komb.
Amoclan Hexal Forte por szuszpenzióhoz	Hexal	amoxycillin+	50/12,5 mg	antbiotikum-komb.
Ostostabil 50 injekció	Jenapharm	calcitonin salamon	50 NE	anti-parathyreoid szer
Ostostabil 100 injekció	Jenapharm	calcitonin salamon	100 NE	anti-parathyreoid szer
Profenid szirup	RPR	ketoprofen	1 mg/1 ml	nem szteroid gyulladásgátló
Clavulin 375 mg filmtabletta	SB	amoxycillin+	375 mg	antibiotikum-komb.
Clavulin 625 mg filmtabletta	SB	amoxycillin+	625 mg	antibiotikum-komb.
Clavulin 156 mg/5 ml por sziruphoz	SB	amoxycillin+	156 mg/5 ml	antibiotikum-komb.
Clavulin 312 mg/5 ml por sziruphoz	SB	amoxycillin+	312 mg/5 ml	antibiotikum-komb.
Clavulin 600 mg iv. injekció	SB	amoxycillin+	600 mg	antibiotikum-komb.
Clavulin 1,2 g iv. injekció	SB	amoxycillin+	1,2 g	antibiotikum-komb.
Curam 156,25 mg/5 ml por szuszpenzióhoz	Biochemie	amoxycillin	156 mg/5 ml	antibiotikum-komb.
Curam 312,5 mg/5 ml por szuszpenzióhoz	Biochemie	amoxycillin	312 mg/5 ml	antibiotikum-komb.
Curam 375 mg filmtabletta	Biochemie	amoxycillin	375 mg	antibiotikum-komb.
Curam 625 mg filmtabletta	Biochemie	amoxycillin	625 mg	antibiotikum-komb.
Pentasa 1 g retard granulátum	Ferring	mesalazine	1 g	bélre ható gyulladásgátló
Gadovist 0,5 mmol/ml injekció 10 ml	Schering	gadobutrol	0,5 mmol/ml	diagnosztikum

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Alkalmazás
		neve	tart.	
Gadovist 0,5 mmol/ml injekció 15 ml	Schering	gadobutrol	0,5 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 0,5 mmol/ml injekció 20 ml	Schering	gadobutrol	0,5 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 0,5 mmol/ml injekció 30 ml	Schering	gadobutrol	0,5 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 0,5 mmol/ml injekció 65 ml	Schering	gadobutrol	0,5 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 0,5 mmol/ml injekció 100 ml	Schering	gadobutrol	0,5 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 1 mmol/ml injekció 7,5 ml	Schering	gadobutrol	1 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 1 mmol/ml injekció 15 ml	Schering	gadobutrol	1 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 1 mmol/ml injekció 30 ml	Schering	gadobutrol	1 mmol/ml	diagnosztikum
Gadovist 1 mmol/ml injekció 65 ml	Schering	gadobutrol	1 mmol/ml	diagnosztikum
Visudnye 15 mg por infúzióhoz	Novartis	verteporfin	15 mg	szemészeti készítmény
Clexane 300 mg/3 ml többadagos injekció	RPR	enoxaparin	300 mg/3 ml	antithromboticum
Centrum Junior A-Z szopogató tabletta tasakban	Wyeth-Lederle	vitamins (+)		vitaminkombináció
Muse 125 mcg húgycsőpálcika (adagolórendszer)	Abbott	alprostadil	125 mcg	urológiai készítmény
Muse 250 mcg húgycsőpálcika (adagolórendszer)	Abbott	alprostadil	250 mcg	urológiai készítmény
Muse 500 mcg húgycsőpálcika (adagolórendszer)	Abbott	alprostadil	500 mcg	urológiai készítmény
Muse 1000 mcg húgycsőpálcika (adagolórendszer)	Abbott	alprostadil	1000 mcg	urológiai készítmény
Tymelyt 35 mg tabletta	Lundbeck	lofepramine	35 mg	antidepresszáns
Tymelyt 70 mg tabletta	Lundbeck	lofepramine	70 mg	antidepresszáns
Gracial tabletta	Organon	desogestrel+	0,025/ 0,04 0,125/ 0,03	hormonkészítmény
Vancomycin 500 mg Human injekció	Human	vancomycin	500 mg	antibakteriális szer
Vancomycin 1 g Human injekció	Human	vancomycin	1 g	antibakteriális szer
Imodium Plus rágótabletta	Janssen	loperamide+	2 mg/125 mg	bélmozgáscsökk. szer
Dilzem 120 mg retard tabletta	Parke-Davis	diltiazem	120 mg	Ca-csatorna-blokkoló
Dilzem 180 mg retard tabletta	Parke-Davis	diltiazem	180 mg	Ca-csatorna-blokkoló
Antithrombin III Grifols 500 NE por injekcióhoz	Inst. Grifols	antithrombine III	500 NE	antithromboticum
Antithrombin III Grifols 1000 NE por injekcióhoz	Inst. Grifols	antithrombine III	1000 NE	antithromboticum
Glukóz 10% infúzió üveg palackban 100 ml	Human	glucose	10 %	parenterális táplálásra
Glukóz 10% infúzió üveg palackban 500 ml	Human	glucose	10 %	parenterális táplálásra
Glukóz 20% infúzió üveg palackban 100 ml	Human	glucose	20 %	parenterális táplálásra
Glukóz 20% infúzió üveg palackban 500 ml	Human	glucose	20 %	parenterális táplálásra
Glukóz 25% infúzió üveg palackban 500 ml	Human	glucose	25 %	parenterális táplálásra
Szorbit 5% infúzió üveg palackban 500 ml	Human	glucose	5 %	parenterális táplálásra
1 Molos Nátrium - laktát (11,2%) konc. infúzióhoz 100 ml	Human	sodium lactate	1 molos	infúziós adalék
1 Molos Nátrium - hidrogén-karbonát (8,4 %) konc. infúzióhoz 100 ml	Human	sodium bicarbonate	1 molos	infúziós adalék
0,5 Molos Nátrium-hidrogén-karbonát (8,4%) konc. infúzióhoz 100 ml	Human	sodium bicarbonate	1 molos	infúziós adalék
Kestine 20 mg filmtabletta	RPR	ebastine	20 mg	antihisztamin
Flixotide 50 Evohaler inhalációs aeroszol 50 mcg	Glaxo	fluticasone	50 mcg	antiasztmatikum
Flixotide 125 Evohaler inhalációs aeroszol 125 mcg	Glaxo	fluticasone	125 mcg	antiasztmatikum
Flixotide 250 Evohaler inhalációs aeroszol 250 mcg	Glaxo	fluticasone	250 mcg	antiasztmatikum

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetése után- kerülhetnek forgalomba.

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

HÍREK

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)**
2001. március 19-én, 14.30 órai kezdettel tudományos ülést tart az ORFI Lukács Klubban, melynek programja:
„MR laboratórium bemutatkozása" (Mozgásszervi és belgyógyászati témák).
Előadók: dr. Bohák Á., dr. Bohár L., dr. Esztergályos J., dr. Hrabák K., dr. Kaposi N. P., dr. Karlinger K., dr. Kárpáthi E., dr. Mester Á., dr. Zana K.

A Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kara örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.
Kérjük ezért, azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a Pázmány Péter Tudományegyetemen, illetve az Eötvös Loránd Tudományegyetemen **1926-ban, 1931-ben, 1936-ban, 1941-ben, 1951-ben** szerezték meg és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, hogy nyújtsák be kérelmüket a gránit, rubin, vas, gyémánt, illetve arany díszoklevél elnyerése érdekében az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.)lehetőleg *2001. április 20-ig.*
Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban (Tel.: 317-6233), vagy letölthető az Egyetem honlapjáról (www.sote.hu) a „Hirdetmények" rovatból.

Az Orvosi Hetilap 2001, *142,* 264. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CVII. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

II. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság és Nőorvosok Teniszbajnoksága
2001. április 20–21. Hotel Lido
(1031 Budapest, Nánási út 67.)
A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre második alkalommal rendezi meg a Magyar Orvosok Országos Fallabda Bajnokságát a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben. Ezzel egyidőben ugyanott nőgyógyász szakorvosok részére teniszbajnokságot is szervez.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 3 000 Ft/fő (sportáganként)
5 000 Ft/fő (mindkettőre)
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni. A Fallabda Bajnokság és teniszverseny teljes bevételét a szervezők a „Hyperthermiával a Rák ellen" alapítvány javára ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda
Telefon: 374-7030, 331-5627
Fax: 312-1582
E-mail: benyhe@congress.blavo.hu

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™ ORKI által minősített speciális amerikai thermoterápiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%" egy klinikai teszt eredménye. Keressék a patikákban. A patikák a Phoenix Pharmatól rendelhetik meg. Kérjük, ajánlják betegeiknek! **Bőrgyógyászokat és háziorvosokat keresünk a készülék bevezetésének elősegítésére.** BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
SAX Kft., Tel.: 409-3643

A **Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat Igazgatósága** (1081 Budapest, Auróra u. 22–28., Tel.: 333-6730) laser-kezelési lehetőséget kínál laservizsgával rendelkező kollégák számára.
A bérelhető műtőben BOOSTER P 25 típusú sebészeti laserkészülék üzemel (CO_2). A részletekről felvilágosítást dr. Titkay Gábor orvosigazgató-helyettes ad.

Tisztelt Kollégák!
Az *„Association le Pont Neuf"* szervezésében ismét lehetőség nyílik franciaországi (Párizs és környéke) kórházi gyakorlaton részt venni 35 éves kor alatti szakorvosok (2–3 hónap időtartam) és fiatal orvosok és végzős medikusok (1 hónap időtartam) számára.
A gyakorlatok szeptemberben kezdődnek.
Jelentkezési határidő:
2001. április 14.
További információ és jelentkezési űrlap: dr. Erdős Andrea, 06-30-9145-236

Foglalkozás-egészségügyi praxis eladó!
2000 fős (70% C–30% D) adminisztratív megbízói alkalmazotti létszámmal.
A szolgálatot ellátó kft. formában működő társaság teljes szerződési állománnyal, felszereléssel, ingyenes rendelő használattal 3 évi árbevétel vételárért eladó.
Érdeklődni a Bp. 1. sz. Ügyvédi Irodában, dr. Simon Gábor ügyvédnél a 317-4911-es telefonszámon lehet.

Az *„Alzheimer-kór és Memória Betegségek Alapítvány"* Kuratóriuma pályázatot hirdet az Alzheimer-kór elméleti, alapkutatási kérdéseivel vagy klinikumával foglalkozó dolgozat írására, melynek terjedelme 15–25 oldal lehet.
Pályázhatnak egyetemi hallgatók, Ph.D. hallgatók, ill. orvosok. Korhatár: 35 év.
Az elnyerhető pályázati összeg: 50 000.- Ft.
A pályázatok beadási határideje:
2001. április 15.
A pályázatok elbírálásának várható időpontja: *2001. május 15.*
A dolgozatokat 2 példányban a következő címre kell küldeni:
Prof. Dr. Kása Péter Alzheimer-kór Kutatólaboratórium Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem,
6720 Szeged, Somogyi u. 4.
Bővebb felvilágosítás a 62-544-569-es telefonszámon.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Keszthelyi Városi Kórház** pályázatot hirdet a *Belgyógyászati Osztályra szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló kollégák* részére.
Bérezés: megegyezés szerint. Lakás megoldható.
Pályázat benyújtása: dr. Szenkovszky Adrienne mb. igazgató főorvosnak, 8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Érdeklődni: a 311-060/1100 telefonszámon lehet.

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. sz. Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinika Neonatális Intenzív Centruma** felvételt hirdet *gyermekgyógyász szakorvosok* vagy *szakvizsga előtt állók* részére.
Kiemelt ügyeleti díj, szakmai továbbképzési lehetőség, tudományos munka.
A szakmai önéletrajzzal kiegészített pályázatokat személyesen kérjük a klinikán benyújtani.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45–49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Iskolaorvosi szolgálatra egy fő szakorvos* részére. A munkavégzés helye: Budapest, IX., Vaskapu u. 23–29.
Pályázati feltételek: orvosi diploma, csecsemő- és gyermekgyógyász szakvizsga, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány.
Előnyt jelent: ráépített szakképesítésként iskolaegészségtan, ifjúságvédelem szakvizsga.
Bérezés: Kjt., illetve megegyezés szerint.
Az állás 2001. április 1-jével betölthető.
Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.
A pályázat benyújtása dr. Szirmák Eszter alapellátási igazgatóhelyettes titkársága

*Az első valóban napi egyszeri készítmény, amely a COX-2-t gátolja, a COX-1-et nem**

Az osteoarthritis (arthrosis) kezelésére.

Korszakváltás a fájdalomcsillapításban és a gyulladáscsökkentésben



- **A nagy dózisban adott NSAID-ok (3x50mg diclofenac[1,2] és 3x800mg ibuprofen[2,3]) hatóereje**
- **Az új COXIB osztályra jellemző kitűnő gastrointestinalis biztonságosság**
- **Valóban napi egyszeri gyógyszer – a betegek széles köre számára**
- **Kedvező tolerálhatóság**

*A VIOXX® semmilyen dózisa mellett nem mutattak ki statisztikailag szignifikáns COX-1-gátlást emberben

Kérjük, hogy felírás előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

Referenciák:
1. Cannon GW és mtsai. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (5): 978–987
2. Saag K és mtsai. *Arch. Fam. Med.* 2000; 9: 1124-1134
3. Day R. és mtsai. *Arch. Intern. Ted.* 2000; 160 (12): 1781-1787

MSD

MSD KFT.*
1126 Budapest
Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 1-224-8200
Fax: 1-224-8288

1X ADVA 1 TELJES NAPRA

VIOXX®†

(rofecoxib, MSD)

Célzott Erő, Egyszerűen

* A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. 2001
Minden jog fenntartva. 01-02-VOX-01-H-04-J

KERESSEN FEL BENNÜNKET A VILÁGHÁLÓN: http://www.merck.com

Betaloc®

1 milliárd betegnap.

Ehhez nincs mit hozzátenni!



További információ: EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály • Felelős kiadó: Varga Edit
1146 Budapest, Hungária krt. 179-187. • Tel.: 469-2222 • Fax: 383-9257 • E-mail: marketing.opr@egis.hu

EGIS

Betaloc: Védelem éjjel-nappal

2001. március 18.
142. évfolyam 11. szám

Orvosi Hetilap

490 Ft

11

2001

A colorectalis rák multidiszciplináris kezelése
Balogh Ádám dr., Kahán Zsuzsanna dr., Maráz Anikó dr., Mikó Tivadar dr., Nagy Ferenc dr., Palkó András dr., Thurzó László dr., Tiszlavicz László dr. 547

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Respiratory syncytial vírusfertőzés gyakorisága veszélyeztetett csecsemőkben
Adamovich Károly dr. 557

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Arteria renalis-szűkületek kezelése stentimplantatióval
Nagy Endre dr., Morvay Zita dr., Kardos Lilla dr., Ábrahám György dr., Sonkodi Sándor dr., Palkó András dr. 561

ÚJABB VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK

Virtuális bronchoszkópia: új noninvazív vizsgálati lehetőség a pulmonológiában
Márk Zsuzsa dr., Bajzik Gábor dr., Repa Imre dr., Strausz János dr. 565

KÓRHÁZAINK

A savanyúvízű fürdőzéstől a szívkórházig. A Balatonfüredi Állami Kórház (Állami Szívkórház) története
Veress Gábor dr. 571

KÖSZÖNTŐ

Prof. Dr. Balogh Ferenc 85 éves
Romics Imre dr. 575

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 577

KÖNYVISMERTETÉSEK 595

MEGJELENT 596

HÍREK 598

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 600

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány



ORV.HETIL.HU ISSN 0030–6002 142 (2001) 11 • 545–600 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

CAMPTO®
irinotecan

Aventis
ONCOLOGY

Áttörés a kolorektális rák kezelésében[1, 2]

CAMPTO®
irinotecan

és az élet megy tovább



CAMPTO®
irinotecan

az első topoizomeráz I inhibitor

Irodalom: 1: D. Cunningham, Seminars in Oncology, Vol 26, No 1., Suppl 5. (February), 1999: pp. 1–5.
2: J. Y. Douillard, The Lancet, Vol 355, March 25., 2000: pp. 1041–1047

További információval készséggel állunk rendelkezésére az alábbi címen:
Aventis Pharma Kft. • 1036 Budapest, Lajos u. 48–66. • www.aventis.hu
Tel.: +36 (1) 250-8320 • Fax: +36 (1) 250-8325 • E-mail: email@aventis.hu

A részletes tájékoztatást az alkalmazási előírás tartalmazza. OGYI eng. szám: 16.419/41/99

Hungarian Medical Journal

March 18., 2001. Volume 142. No. 11.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Multidisciplinary treatment of colorectal cancer
Balogh, Á., Kahán, Zs., Maráz, A., Mikó, T., Nagy, F., Palkó, A., Thurzó, L., Tiszlavicz, L. 547

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Respiratory syncytial virus infection in high risk infants
Adamovich, K. 557

CLINICAL STUDIES

Treatment of renal artery stenoses with stent implantation
Nagy, E., Morvay, Z., Kardos, L., Ábrahám, Gy., Sonkodi, S., Palkó, A. 561

NEWER EXAMINATION METHODS

Virtual bronchoscopy: a new non-invasive diagnostic method
Márk, Zs., Bajzik, G., Repa, I., Strausz, J. 565

OUR HOSPITALS

From bathing in mineral water to the heart hospital History of the State Hospital in Balatonfüred
Veress, G. 571

BIRTHDAY GREETING

Prof. Ferenc Balogh MD is 85 years old
Romics, I. 575

FROM THE LITERATURE 577

BOOK REVIEWS 595

PUBLISHED PAPERS 596

NEWS 598

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos 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 16 000,– Ft, fél évre 9000,– Ft, negyedévre 5000,– Ft.
Egyes szám ára 490,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 11. szám – 2001. március 18.

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., 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., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Tolnay Edina 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), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), 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 Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1092 Budapest Nagyvárad tér 4.

Hatékonyan, egyszerűen a veszélyes magasságok ellen



Co-Renitec®†

Szíves segítség

*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
© Copyright MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2001. Minden jog fenntartva.
†A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.
02-02-CRN-00-H-19-JA

MSD
MSD KFT*
1126 Budapest, Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 2248 253 • Fax: 2248 288

A colorectalis rák multidiszciplináris kezelése*

Balogh Ádám dr.[1], Kahán Zsuzsanna dr.[2], Maráz Anikó dr.[2], Mikó Tivadar dr.[5], Nagy Ferenc dr.[3], Palkó András dr.[4], Thurzó László dr.[2] és Tiszlavicz László dr.[5]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Sebészeti Klinika (igazgató: Balogh Ádám dr.)[1]
Onkoterápiás Klinika (igazgató: Thurzó László dr.)[2]
I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)[3]
Radiológiai Klinika (igazgató: Palkó András dr.)[4]
Patológiai Intézet (igazgató: Mikó Tivadar dr.)[5]

A szerzők a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán összeállított, a colorectalis daganatos betegek gyógykezelését meghatározó multidiszciplináris ellátási protokollt ismertetik. Céljuk, hogy a colorectalis carcinoma kezelését egységes, a korszerű gyakorlatnak megfelelő elvek alapján végezzék. Összefoglalják a preoperatív szakban szükséges diagnosztikus eljárásokat, melyek a klinikai stádium, illetve a prognózis meghatározását teszik lehetővé. Ezek eredményétől függően történik a további ellátás. Daganatstádiumonként tárgyalják a különféle műtéti beavatkozások, preoperatív és posztoperatív sugárterápiás és kemoterápiás eljárások algoritmusát. Ajánlást fogalmaznak meg a „gyógyult" colorectalis tumoros beteg követésére, továbbá a colorectalis rákra veszélyeztetett populáció szűrésére.

Kulcsszavak: coloncarcinoma, rectumcarcinoma, multidiszciplináris terápia, ellátási protokoll, képalkotó diagnosztika, patológia, sebészet, sugárterápia, kemoterápia, követés

Multidisciplinary treatment of colorectal cancer. A multidisciplinary program for the treatment of colorectal cancer is described. The main objective of the authors has been to define uniform up to date guidelines based on recent progress in the treatment of colorectal cancer. Preoperative diagnostic procedures are summarized which advance determination of clinical stage and prognosis. These information essentially determine care. Sequences of surgical methods, preoperative and postoperative radiotherapy and medical treatments are discussed according to tumor stages. Guidelines for surveillance following active treatment and recommendation for the screening of population at high risk for colorectal cancer are presented.

Key words: colon cancer, rectum cancer, multidisciplinary treatment, therapeutic guidelines, diagnostic imaging, pathology, surgery, radiotherapy, chemotherapy, follow-up

A protokoll összeállításának és elfogadásának célja az, hogy a colorectalis carcinoma kezelése a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán egységes, a korszerű gyakorlatnak megfelelő elvek szerint történjék. Ennek alapvető feltétele, hogy a multidiszciplináris együttműködést hatékonyabbá tegyük. Célunk, hogy a protokollt a dél-magyarországi régióban alkalmazzuk. Ez az Egyetem és a többi intézmény közötti együttműködést, a posztgraduális oktatás megfelelő szakmai megalapozását és a regionális szintű egységes gyakorlat kialakítását szolgálja. Törekvésünk az, hogy klinikai vizsgálatokat indítsunk és ezzel betegeinket vizsgálati protokollok szerint kezeljük.

Ha a beteg kora, általános állapota vagy kooperációjának hiánya nem teszi lehetővé a megfogalmazott elvek maradéktalan érvényesítését, akkor individuálisan kell meghatározni a terápiás tervet. A protokolltól eltérhetünk tudományos vizsgálat céljából. A protokoll a nemzetközi és a hazai tudományos eredmények és gyakorlati tapasztalatok alapján továbbfejleszthető.

1. Beutalási rendszer, dokumentálás

A colorectalis rákos betegek többnyire részletes belgyógyászati kivizsgálást követően részesülnek sebészi és onkológiai ellátásban. Egyes esetekben ileus vagy más hasi katasztrófa miatt akut műtét során fedezzük fel a colon- vagy rectumtumort.

Az onkológiai ellátás stratégiáját a daganatos folyamat hisztopatológiai meghatározására és pontos stádium-besorolására építjük fel. A neoadjuváns kezelést a kivizsgálást végző orvos kezdeményezi és a vizsgálati eredmények birtokában a beteg bevonásával onkológiai team határozza meg a terápiás stratégiát.

Az ellátást végző valamennyi csoport egységes dokumentálási sémát alkalmaz, mely számítógépes adatfeldolgozást tesz lehetővé.

2. Diagnosztika, klasszifikáció

A kivizsgálás a daganat természetének megismerését, a tumorstádium és a beteg műtéti teherbíró képességének felmérését szolgálja. Eredménye alapvetően meghatározza a további teendőt, a műtéti indikációt és lehetőségeket, a preoperatív terápia szükségességét vagy csupán a palliatív terápia lehetőségét.

* Ellátási protokoll. Összeállította a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Onkológiai Munkabizottsága. Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Szeged, 2000.

2.1. Klinikai kivizsgálás

– Anamnézis, belgyógyászati, ennek keretében fizikális vizsgálat, laboratóriumi (máj- és vesefunkciók, vérkép, vas- és vaskötő kapacitás) vizsgálatok a beteg műtéti teherbíró képességének megítélésére (22).

– Induló CEA-meghatározás (12, 27, 29).

– Sigmoidoszkópia, kolonoszkópia. A tumor lokalizációja alapvetően meghatározza a sebészi és onkológiai ellátást. Több szinkronrák kizárására a teljes colorectalis tractus vizsgálata szükséges. Amennyiben kolonoszkópia nem lehetséges (például lument szűkítő tumor), vagy nem hozzáférhető, kettős kontrasztos irrigoszkópiát kell végezni. Ha a műtét előtt a teljes vastagbél vizsgálata nem történt meg, azt lehetőleg 3 hónapon belül pótoljuk (17, 22, 30).

– A tumor biopsziája mindig indokolt és a preoperatív onkológiai kezelések előtt elengedhetetlen (9, 22).

– A rectumtumorok transrectalis ultrahang (UH)-vizsgálata a primer tumor mélységi terjedését meghatározva jelentős segítséget adhat az optimális kezelés meghatározására. Amennyiben erre nincs mód, illetve nagyméretű daganatok esetében CT- vagy MR-vizsgálat szükséges a tumorkiterjedés megítélésére (1, 13–14, 36–39). A rectumtumorok stádiumának megállapítása különös jelentőséggel bír lokális excisio, illetve preoperatív onkológiai beavatkozások előtt. Egyetemünkön prospektív randomizált klinikai vizsgálat történik a preoperatív CT- és MR-vizsgálatok összehasonlító értékelésére.

– Az „M stádium" tisztázására hasi UH-vizsgálat és mellkas-röntgenfelvétel szükséges, de az áttétek biztonságosabb kizárására, illetve számuk pontos megítélésére CT- vagy MR-vizsgálat is indokolt lehet.

– Kiegészítő vizsgálatok: colontumor környezetre (hasfal, vese, ureterek, pancreas-farok, léphilus, duodenum) terjedésének gyanúja esetén CT, lokálisan előrehaladott rectumtumor esetében urológiai (cisztoszkópia), esetleg nőgyógyászati konzílium szükséges.

A fenti klinikai vizsgálatok alapján történő preoperatív stádiumbeosztás (klinikai TNM klasszifikáció, *1. melléklet*) segítségével határozható meg a további ellátás (22).

2.2. A hisztopatológiai vizsgálat, a műtéti preparátum vizsgálata

A kivizsgáláskor vett biopszia a szövettani típus meghatározásával prognosztikus információt ad, a műtéti reszekátum vizsgálata pedig a stádium és prognózis legpontosabb megítélését teszi lehetővé *(1–2. melléklet)* (9, 20–22).

2.1.1. Preoperatív biopszia (2/a. melléklet)

A következő információkkal szolgálhat: a minta diagnosztikus értéke, a daganat szövettani típusa, differenciáltsági foka és speciális, prognosztikus-prediktív értékű jellemzők (9, 20–22).

2.1.2. Reszekciós preparátum (2/b. melléklet)

A makroszkópos és mikroszkópos lelet a következő információkkal szolgál (9, 20–22):

– tumornagyság, mélységi kiterjedés;

– reszekciós vonalak, a tumor és a reszekciós vonalak távolsága;

– nyirokcsomók állapota;

– szövettani típus és a differenciáltság foka (grade);

– érbetörés, perineurális terjedés;

– szövődmények;

– egyéb prognosztikus tényezők.

Mindezek alapján megadható a patológiai stádium a TNM-rendszer vagy a módosított Astler–Coller–Dukes stádiumbeosztás szerint *(1. melléklet)* (22).

3. A coloncarcinoma első ellátása

Első ellátásként általában műtét történik. A műtét a kivizsgálás eredményétől, illetve az intraoperatív helyzettől függően lehet radikális vagy palliatív. A műtéti reszekátum patológiai vizsgálata és a klinikai kép alapján javasolható a posztoperatív ellátás *(1. ábra)*.

3.1. Korai stádium (Tis-T1, N0, M0, std. 0-I)

In situ (Tis) rák esetén endoszkópos polypectomia vagy mucosectomia alkalmazható egyedüli megoldásként.

Ennél előrehaladottabb tumorok esetén a lokalizációtól függő műtéti megoldásokat az *1. táblázat* ismerteti (2, 22–23). Posztoperatív kezelés nem szükséges, csak követés.

3.2. Közepesen előrehaladott stádium (T2-4, N0-3, M0, std. II–III)

A tumor helyzetétől függően a *2. táblázat*ban összefoglalt műtéti megoldások jönnek szóba (2, 4, 22–23).

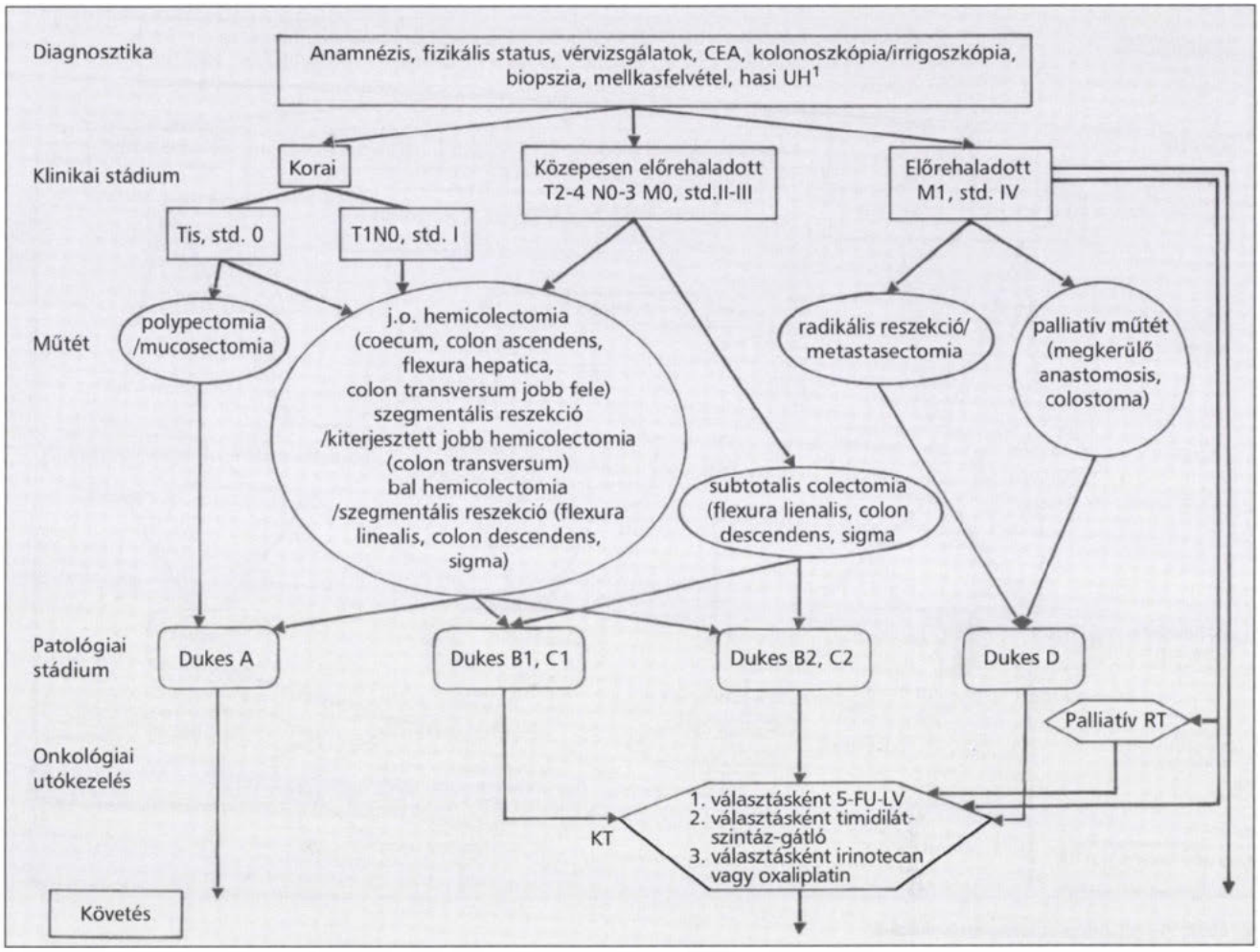
Ha a tumor a bélfalon túlterjed, mérlegelendő annak radikális eltávolítása. Így több szervi (hasfal, vese, ureter, pancreas, lép, duodenum) reszekcióra is szükség lehet (3).

1. táblázat: Korai stádiumú colontumorok műtéti megoldásai

Coecum Colon ascendens Flexura hepatica Colon transversum jobb fele	jobb oldali hemicolectomia, ileotransversostomia
Colon transversum	szegmentális colonreszekció vagy kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia
Flexura lienalis Colon descendens Sigma	bal oldali hemicolectomia vagy szegmentális reszekció

2. táblázat: A közepesen előrehaladott stádiumú colonrák műtéti megoldásai

Coecum Colon ascendens Flexura hepatica Colon transversum jobb fele	↔	jobb oldali hemicolectomia
Colon transversum	↔	kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia vagy szegmentális colonreszekció
Flexura lienalis Colon descendens ↕ Sigma	↔	subtotalis colectomia, bal oldali hemicolectomia vagy szegmentális reszekció



1. ábra: A coloncarcinoma első ellátása
[1] colontumor környezetre terjedésének gyanúja esetén hasi CT is szükséges
KT = kemoterápia; RT = sugárterápia; UH = ultrahang; 5-FU-LV = 5-fluorouracil-leukovorin kombinált kemoterápia

Posztoperatív kezelésként adjuváns kemoterápia szükséges. A kemoterápia rutinszerűen 5-fluorouracil (FU)-Leukovorin kombinációval történik, vagy más kombinációval klinikai vizsgálatban (11).

3.3. Radikális kezelés előrehaladott stádiumban (M1, std. IV)

Előrehaladott coloncarcinoma esetén a beteg kezelése egyedi megítélést kíván. Akár a műtét előtti kivizsgálás alkalmával, akár a műtét során észleljük, hogy a tumor a szomszédos szerveket beszűri vagy azonos testüregbe adott áttétet, mérlegelendő annak radikális eltávolítása. Így több szervi reszekcióra, szinkron vagy metakron metastasectomiára kerülhet sor (3). Természetesen mérlegelni kell a cost-benefit arányt és a beteg műtét utáni lehetséges életminőségét. A műtét után adjuváns onkoterápia szükséges *(4–5. melléklet)*.

3.4. Palliatív célú beavatkozások (lásd még 5.)

A palliatív beavatkozás célja az inoperábilis daganat életet veszélyeztető szövődményeinek – obstrukció, vérzés, perforáció – elhárítása, az életminőség javítása.

Ha a tumor onkológiailag inoperábilis (távoli áttét), de sebészileg eltávolítható (technikailag operábilis, azaz reszekábilis), akkor – a beteg általános állapotának, kísérő-betegségeinek és műtéti teherbíró képességének figyelembevételével – kövessük a „legjobb palliáció a reszekció" elvet. Távoli metasztázis, carcinosis vagy technikailag eltávolíthatatlan tumor esetében a legkisebb beavatkozás végzendő, ami az esetek többségében a passzázst biztosító megkerülő anastomosis vagy colostoma kialakítását jelenti (2, 23).

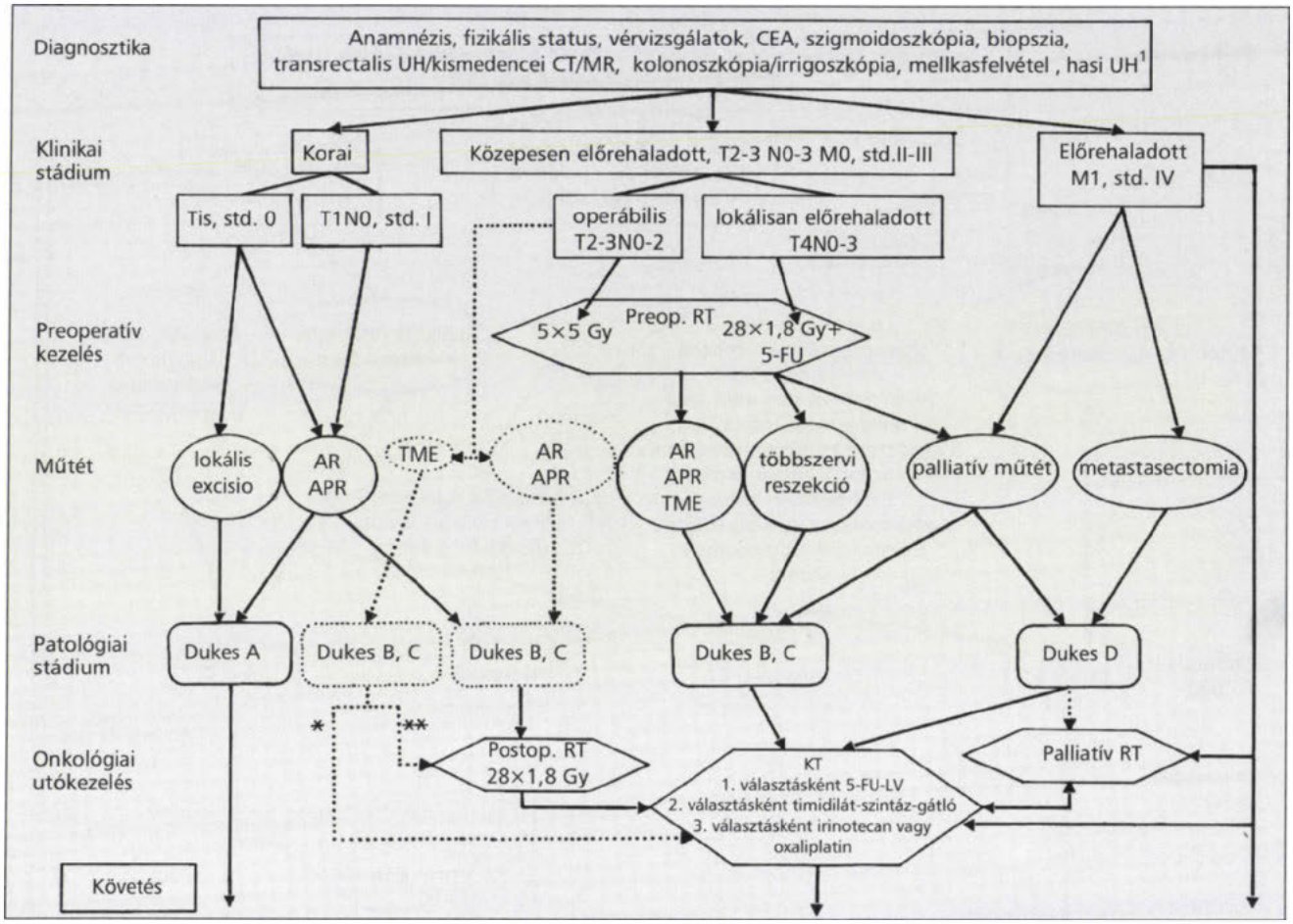
Primeren, illetve palliatív műtét után végzett kemoterápia *(5. melléklet)* hatására a túlélés és az életminőség javulhat. Panaszokat okozó tumor palliatív sugárkezelése a szakma szabályainak megfelelően történhet (25).

4. A rectumcarcinoma első ellátása

4.1. Klinikailag korai stádium (Tis-T1, N0, std. 0-I)

Elsődleges ellátás: E ritkán észlelt tumorstádium esetén a tumor lokális excisiója is elégséges onkológiai radikalitást biztosít, de általánosan anterior vagy abdominoperinealis reszekció történik a tumor sphinctertől való távolságának függvényében *(3. melléklet)* (2, 5, 10, 22–23). Az épben eltávolított Dukes A stádiumú tumor miatt posztoperatív kezelés nem szükséges, csak követés (lásd később).

Amennyiben a patológiai vizsgálat szerint a tumort nem sikerült az épben eltávolítani, a lehetőségeknek megfelelő újabb műtét (például lokális excisio után radikális re-



2. ábra: A rectumcarcinoma első ellátása

[1] lokálisan előrehaladott rectumtumor esetében urológiai (cisztoszkópia), esetleg nőgyógyászati vizsgálat szükséges

AR = anterior reszekció; APR = abdominoperinealis reszekció; KT = kemoterápia; Postop = posztoperatív; Preop = preoperatív; RT = sugárterápia; TME = totalis mesorectalis excisio; UH = ultrahang; 5-FU-LV = 5-fluorouracil-leukovorin kombinált kemoterápia

... téves klinikai stádium vagy nem tervezett műtét miatt preoperatív sugárterápia nem történt

* a reszekciós vonal negatív (R0), nincs perineurális terjedés, pN0-1 nyirokcsomóstatus igazolódik

** a reszekciós vonal pozitív (R1-2) vagy perineurális terjedés látszik, vagy pN2-3 status igazolódik vagy a műtét közben perforáció történt

szekció) (2, 22–23), ha ez nem lehetséges, posztoperatív sugárterápia *(4. melléklet)* szükséges (25). Ha a műtéti reszekátum vizsgálata alapján a tumor Dukes A stádiumnál előrehaladottabb, természetesen annak megfelelő posztoperatív kezelés szükséges *(2. ábra)*.

4.2. Klinikailag közepesen előrehaladott stádium (std. II-III)

4.2.1. Primeren operábilis tumor (T2-3, N0-2)

4.2.1.1. Preoperatív sugárterápia: célja mindenekelőtt a műtét alatti tumorszóródás csökkentése, és így a lokális recidíva és szisztémás disszemináció megelőzése. A besugárzás lehetőség szerint gyorsítóval és 3–4 mező alkalmazásával történik 5 × 5 Gy dózissal *(4. melléklet)*. A besugárzást követően tumorbiológiai okok miatt lehetőleg 7 napon belül műtét történik (5, 8, 15, 18).

4.2.1.2. Műtét: A tumor sphinctertől való távolságának függvényében anterior vagy abdominoperinealis reszekció/exstirpáció, illetve totális mesorectalis excisio *(3. melléklet)* (2, 6, 10, 19, 22–23, 26).

4.2.1.3. Posztoperatív onkológiai ellátás: Sugárterápia csak akkor végezhető, ha preoperatív sugárkezelés nem történt. A Dukes B–C stádiumú tumor anterior reszekciója vagy abdominoperinealis exstirpációja után ideálisan 6 héten belül besugárzást kezdünk 28 × 1,8 Gy dózissal *(4. melléklet)* (15, 25, 32). Ezután (vagy amennyiben preoperatív sugárterápia történt, a műtét után 6 héten belül) adjuváns kemoterápia szükséges a standardként alkalmazott 5-FU-Leukovorin kombinációval *(5. melléklet)* (11, 22).

Totalis mesorectalis excisio után posztoperatív sugárkezelés feltétlenül indokolt, ha a reszekciós vonal pozitív (R1-2), ha perineuralis terjedés látszik, ha pN2 nyirokcsomóstatus igazolódik vagy műtét közben perforáció történt. A sugárterápia értéke egyéb esetekben még nem tisztázott. Ezért Egyetemünkön randomizált prospektív vizsgálatot végzünk a posztoperatív sugárterápia szerepének megítélésére totális mesorectalis excisio után, közepesen előrehaladott (std. II-III) tumorstádiumban. E műtéti típus esetén a reszekátum patológiai feldolgozása döntő a posztoperatív ellátás szempontjából, ami aláhúzza a patológus felelősségét. Totalis mesorectalis excisio után adjuváns kemoterápia akkor javallt, ha a prognosztikus faktorok (N2 és/vagy pozitív apicalis nyirokcsomó, és/vagy érinvázió és/vagy differenciálatlan

szövettani típus) alapján nagy a mikrometasztázisok lehetősége (11).

4.2.2. Lokálisan előrehaladott tumor (T4, N0-3, std. II-III)

4.2.2.1. Sugárterápia: célja a nem reszekálható, rögzült tumor sebészi eltávolításának elősegítése. A besugárzás folyamatos 5-FU kemoterápiával egyidejűleg történik lineáris gyorsítóval összesen 28 × 1,8 Gy dózisban, több mezőből. A műtétre a kemoradioterápia után 4 hét múlva kerül sor (5, 15, 18) *(4–5. melléklet).*

4.2.2.2. Műtét: A rectum felső és középső harmadának tumorai esetében többnyire lehetőség van a sphincter megtartására, az alsó harmadi tumorok esetében a sphincter megtartása egyedi megítélés alapján lehetséges (2, 6, 10). Totalis mesorectalis excisióval a műtét radikalitása fokozható (19, 26) *(3. melléklet).* Ha a tumor a szervhatárokon túlterjed, mérlegelendő annak radikális eltávolítása. Így többszervi reszekcióra (a hólyagfal vagy a női nemi szervek reszekciója) is sor kerülhet (3). Természetesen mérlegelni kell a cost-benefit arányt és a beteg műtét utáni lehetséges életminőségét.

4.2.2.3. Posztoperatív kemoterápia: adjuváns kemoterápia szükséges a standardként alkalmazott 5-FU-Leukovorin kombinációval *(5. melléklet)* (11).

4.3 Távoli áttétet adó tumor (M1, std. IV)

Akár a műtét előtti kivizsgálás alkalmával, akár a műtét során észleljük, hogy a hasűrben vagy másutt metasztázis van, szinkron vagy metakron metastasectomiára kerülhet sor (22–23). Természetesen mérlegelni kell a cost-benefit arányt és a beteg műtét utáni lehetséges életminőségét. A sebészi beavatkozás előtt vagy után, egyéni mérlegelés alapján preoperatív vagy posztoperatív besugárzás adható (25). Ezután adjuváns kemoterápia szükséges a standardként alkalmazott 5-FU-Leukovorin kombinációval *(5. melléklet)* (7, 11, 16). Amennyiben kizárólag májmetasztázisról van szó, intraarteriális kemoterápia jön szóba, melyhez a. hepatica port beültetése egyénileg mérlegelendő (22).

4.4 Palliatív célú beavatkozások (lásd még 5.)

A palliatív sebészi beavatkozás célja a fenyegető vagy bekövetkezett szövődmények – vérzés, perforáció, ileus – kivédése és/vagy az életminőség javítása. A végbélrák sebészetében a „legjobb palliáció a reszekció" elv csak kivételesen érvényes. A viszonylag nagy műtéti megterhelést jelentő abdominoperinealis rectumexstirpatio vagy a veszélyes szövődmények potenciális forrását jelentő elülső reszekció – mély colorectalis vagy analis anastomosissal – ritkán választott palliatív megoldás. A sebészi palliáció leggyakoribb formája a kétnyílású anus sigmoideus definitivus képzése. A lument nagymértékben szűkítő, sokszor a végbélnyíláson előeső exophyticus tumorok gyakran véreznek, váladékoznak, a beteg életminőségét rontják. Ezekben az esetekben per anum végzett elektrokoagulációval vagy krioterápiával megkisebbíthetjük a tumort, enyhítve a tüneteket (2, 23).

Vérzést vagy fájdalmat okozó rectumtumor miatt palliatív célú külső- és belső sugárkezelés végezhető *(4. melléklet)* (25, 32). Panaszt okozó áttét sugárterápiája a szakma szabályainak megfelelően történhet (25). Primeren, illetve palliatív műtét után végzett kemoterápia *(5. melléklet)* hatására a túlélés és az életminőség javulhat (7, 11, 16).

5. A colorectalis rák kezelése inoperabilitás vagy relapsus, progresszió esetén

5.1. Palliatív sebészi kezelés (lásd még 3.4 és 4.4)

Technikai operabilitás (reszekabilitás) esetén, mindig végezzük el a tumoros colonszakasz eltávolítását, ha nem áll fenn carcinosis, a beteg műtéti teherbíróképessége megengedi, a műtéttől az életminőség javulása és/vagy fenyegető szövődmények (például ileus) elhárítása várható. Ha a tumor nem reszekálható, a passzázs biztosítását célzó beavatkozást kell végeznünk (ileo- vagy colocolicus bypass, colostoma) (2, 23).

5.2. Kemoterápia

Az előrehaladott colorectalis rákban alkalmazott palliatív kemoterápiával a túlélés meghosszabbodik, az életminőség javulhat. A standard kemoterápia alapja a különféle sémákban alkalmazott 5-FU. 5-FU-rezisztencia esetén más, jelenleg még korlátozottan elérhető új kemoterápiás szerekkel jó eredmények érhetők el, ezért ezeket is belefoglaltuk protokollunkba *(5. melléklet)* (7, 11, 16, 22).

Elsődleges kemoterápia: 5-FU-Leukovorin kombinációval.

Második vonalbeli kemoterápia: folyamatos 5-FU-monoterápia. Folyamatos 5-FU-monoterápia javasolt tehát 5-FU-Leukovorin adjuváns kemoterápia után vagy palliatív 5-FU-Leukovorin mellett-után kialakult progresszió esetén. Amennyiben folyamatos 5-FU jó terápiás választ eredményez, a regresszió miatt megszakított kezelés későbbi progresszió esetén ismét megkezdhető. Folyamatos 5-FU-kezeléssel megegyező indikációban alkalmazhatók az egyéb timidilát-szintetáz-gátlók *(5. melléklet).*

5-FU-rezisztencia esetén más hatásmechanizmusú citosztatikumok adhatók (irinotecan-, oxaliplatin-monoterápia, *5. melléklet*).

A májmetasztázisok, illetve a primer vagy recidiváló rectumtumor palliatív ellátására intraarteriális citosztatikus kezelés vagy kemoembolizáció egyénileg mérlegelendő *(5. melléklet)* (22). A. hepaticán keresztül adagolt kemoterápia akkor adható, ha a májmetasztázisok a máj nagy részét nem destruálják és a beteg kielégítő általános állapotban van. Gócos májáttétek etanolos infiltrációja végezhető.

5.3. Sugárterápia

Inoperabilitás esetén a tüneteket okozó folyamat sugárterápiájától a tünetek (fájdalom, vérzés) enyhülése várható (22, 25). Palliációként külső és/vagy belső sugárkezelés *(4. melléklet)* alkalmazható, természetesen a korábbi sugárkezelést is tekintetbe véve. Panaszt okozó áttét sugárterápiája a szakma szabályainak megfelelően végezhető.

3. táblázat: Intenzív és nem intenzív követési stratégia a colorectalis rákos beteg kuratív célú ellátását követően

Idő (év)	Intenzív utánkövetés			Nem intenzív utánkövetés		
	0-2	2-5	5 év után	0-2	2-5	5 év után
Fiz. vizsgálat és anamnézis	3 havonta	6 havonta	évente	3 havonta	6 havonta	évente
CEA*	3 havonta	6 havonta	évente	3 havonta	–	–
CA 19-9	3 havonta	6 havonta	évente	–	–	–
Vérkép	3 havonta	6 havonta	évente	–	–	–
Májfunkció	3 havonta	6 havonta	évente	–	–	–
Endoszkópia	3 havonta	6 havonta	évente	3-5 évente**	3-5 évente	5 évente
Hasi UH	3 havonta	6 havonta	évente	–	–	–
Hasi CT	3 havonta	6 havonta	évente	–	–	–
Kismedencei CT (rectumcc. esetén)	3 havonta	6 havonta	évente	3 hónappal a műtét után***	–	–
FOBT	–	–	–	–	–	–
Mellkas-rtg	3 havonta	6 havonta	évente	–	–	–

* Megjegyzés: a colorectalis rákok 30%-a nem termel CEA-t, a differenciálatlan rákok gyakrabban adnak negatív eredményt. A CEA-szint a követés során akkor is emelkedetté válhat, ha a műtét előtt normális értékű volt.
** Azoknál a colontumoros betegeknél akiknél nagy veszélye van az anastomosis-recidívának, az első két évben 6 havonta, majd újabb 2 éven át évente szükséges kolonoszkópia. Azoknál a rectumtumoros betegeknél, akiknél reális veszélye van az anastomosis-recidívának (például mély anterior reszekció, vagy preoperatív, posztoperatív sugárterápia nem történt), az első két évben 6 havonta, majd újabb 2 éven át évente szükséges szigmoidoszkópia.
*** Rectumtumor esetén három hónappal a műtét illetve sugárkezelés után CT- vagy MR-vizsgálat szükséges az anatómiai viszonyok képi rögzítésére. Ez későbbi esetleges recidíva korai diagnosztizálását és eredményes kezelését segítheti.

4. táblázat: Fokozott rizikó és szűrési vagy preventív terápiás teendők

	Szűrés
Örökletes fokozott rizikó	
55 év alatti elsőfokú rokon(ok) colorectalis rákja vagy 60 év alatti elsőfokú rokon(ok) colorectalis polipja	40 éves kortól évente széklet vérvizsgálat és 5 évente kolonoszkópia vagy kettős kontrasztos irrigoszkópia
HNPCC („hereditary nonpolyposus colorectal cancer")	25 éves kortól 2 évente, 40 éves kortól évente kolonoszkópia
APC („familial adenomatosus polyposis") (bizonyított APC génmutáció vagy genetikai vizsgálat nem lehetséges)	12 éves kortól évente kolonoszkópia, polip esetén korán teljes colectomia
„Tapasztalati" fokozott rizikó	
Ha 1 cm-nél nagyobb vagy 3-nál több polypus, vagy villosus komponens vagy dysplasia	a polypectomia után 3, 6 hónap múlva kolonoszkópia, ha negatív eredményt ad 3, majd 5 évente kolonoszkópia
Colorectalis rák az anamnézisben	először 3 év múlva, majd 5 évente kolonoszkópia
Colitis ulcerosa az anamnézisben	1–5 évente kolonoszkópia a kiterjedéstől és a dysplasia mértékétől függően (pancolitis 8, bal oldali colitis 15 éves fennállása után nő a colorectalis rák rizikója)

6. A colorectalis rákos beteg követése a kuratív célú ellátás után

A „gyógyult" colorectalis rák követését illetően, eltérő állásfoglalások találhatók a szakirodalomban (12, 17, 22, 24, 29–35). Az intenzív utánkövetést *(3. táblázat)* végzők a relapsus korai diagnózisa és kuratív intervenció reményében gyakori műszeres vizsgálatokat végeznek (22, 31, 34–35). A nem intenzív utánkövetést *(3. táblázat)* végzők relatíve ritkábban végeznek műszeres vizsgálatokat és csakis akkor, ha a kuratív intervenciónak van reális esélye (12). Magunk az utóbbi gyakorlatot követjük, mivel több bizonyítékot találtunk arra vonatkozóan, hogy az intenzív utánkövetés a colorectalis daganatos beteg túlélési eredményeit nem javítja (12, 17, 24, 29, 33, 36–38). Klinikai vizsgálatban, új diagnosztikus vagy terápiás beavatkozások értékeléséhez szükség lehet ennél intenzívebb kontrollra, melyet az aktuális vizsgálatban határozunk meg. Klinikai tüneteket okozó tumoráttét, recidíva vagy CEA-szint-emelkedés esetén természetesen megfelelő kivizsgálást, illetve „staging"-vizsgálatokat végzünk. Az intenzív utánkövetés létjogosultságát támogató randomizált vizsgálatok pozitív eredménye (31, 35) feltétlenül szükségessé teszi e terület további kutatását az optimális követési stratégia meghatározása céljából.

7. Colorectalis rákszűrés veszélyeztetett populációkban

A colorectalis rák szűrése a fokozott rizikójú populációkban különösen fontos. A fokozott rizikó a családi anamnézis (rákhalmozódás) vagy a személyes anamnézis („tapasztalati" fokozott rizikó) ismeretében állapítható meg. Ez alapján határozható meg a szűrési vagy preventív terápiás teendő (30, 38) *(4. táblázat)*.

1. sz. melléklet: TNM és az Astler–Coller–Dukes stádiumbeosztás

TX	a primer tumor mérete nem határozható meg
T0	primer tumor klinikai módszerrel nem mutatható ki
Tis	carcinoma in situ
T1	a tumor a submucosában terjed
T2	a tumor a muscularis propriában terjed
T3	a tumor a serosában/perirectalis/pericolicus szövetekben terjed
T4	a tumor a környező szervekre és/vagy a visceralis peritoneumra terjed
NX	a regionális nyirokcsomók állapota nem határozható meg
N0	nyirokcsomóáttét nem bizonyítható
N1	az áttétes nyirokcsomók száma 1–3
N2	az áttétes nyirokcsomók száma 4 vagy több
N3	vascularis főtörzs melletti (apicalis) nyirokcsomó áttéte
MX	távoli metasztázis nem határozható meg
M0	távoli áttét nincs
M1	távoli áttét

TNM stádium	T	N	M	Dukes stádium
0	Tis	N0	M0	A
I	T1	N0	M0	A
I	T2	N0	M0	B1
II	T3	N0	M0	B2
II	T4	N0	M0	B2
III	T1-3	N1-3	M0	C1
III	T3-4	N1-3	M0	C2
IV	bármely T és N		M1	D

2. sz. melléklet: Colorectalis szövetminták/preparátumok patológiai vizsgálata, prognosztikus tényezők

2/a. sz. melléklet

Colorectalis biopsziák patológiai vizsgálata során a patológus nyilatkozik a következőkről:

1. A minta diagnosztikus-e
2. Hisztológiai típus: adenocarcinoma kmn., mucinosus rák, pecsétgyűrűsejtes rák, scirrhosus rák, utóbbiak rosszabb prognózist jeleznek
3. Differenciáltság foka (hisztopatológiai grade): jól differenciált (G1), közepesen differenciált (G2), rosszul differenciált (G3), differenciálatlan (G4) vagy a differenciáltság foka nem állapítható meg (GX)
4. A minta tartalmaz-e muscularis mucosaet és submucosát, esetleges elváltozások
5. Gyulladásos strómareakció (általában kedvező prognosztikus jel)
5. Érbetörés (metasztázisra utal)
6. Perineurális terjedés (lokális recidíva veszélye)
7. Prognosztikus-prediktív markerek

2/b. sz. melléklet

Colorectalis reszekátumok patológiai vizsgálata

A makroszkópos leírás a következő adatokat tartalmazza:

1. A primer tumor helye
2. A tumor mérete mindhárom dimenzióban
3. A tumor jellege (exophyticus, nyeles, exulcerált, scirrhosus stb.)
4. A daganat mélységi kiterjedése (pT)
5. A daganat távolsága a közelebbi reszekciós vonalhoz
3. Nyirokcsomó-érintettség: áttétes nyirokcsomók száma és helyzete (apicalis nyirokcsomó, amennyiben a sebész jelöli), az összes nyirokcsomó száma

A mikroszkópos leírásban az alábbiak szerepelnek:

1. Szövettani típus: adenocarcinoma kmn., mucinosus rák, pecsétgyűrűsejtes rák, scirrhosus rák, utóbbiak rosszabb prognózist jeleznek
2. A differenciáltság foka, illetve ezek aránya (grade): jól differenciált (G1), közepesen differenciált (G2), rosszul differenciált (G3), differenciálatlan (G4) vagy a differenciáltság foka nem állapítható meg (GX)
3. Mélységi invázió (pT)
4. Reszekciós vonalak: (a reszekciós vonal R0 – tumormentes, R1 – mikroszkóposan pozitív, R2 – makroszkóposan pozitív)
5. Nyirokcsomók érintettsége: a pozitív nyirokcsomók száma, helyzete. Reaktív nyirokcsomó-elváltozások (sinus histiocytosis, follicularis hyperplasia, paracorticalis immunoblast-szaporulat, ún. „sarcoid-like lesion" – kedvező prognosztikus jelek)
6. Peritumoralis strómareakció (eosinophil sejtes, dendritikus reticulumsejtes, lymphocytás infiltráció – kedvező prognosztikus jel, mastocytosis – kedvezőtlen prognosztikus jel)
7. Nyirok- és vérérinvázió jelei (metasztázisra utal)
8. Perineurális terjedés (lokális recidíva veszélye)
9. Prognosztikus-prediktív markerek (p53, bcl-2)
10. Szövődmények, például perforáció (rossz prognózist jelez)
11. Társuló vastagbélbetegségek a tumormentes bélfalban (adenomatosis, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, diverticulosis, familiaris adenomatosis stb.)

Az összefoglaló véleményben szerepelnie kell a daganat szövettani típusának, differenciáltsági fokának, lokalizációjának, valamint a patológiai stádiumnak (pTNM és Dukes klasszifikáció) és SNOMED kódoknak.

3. sz. melléklet: A colorectalis rák sebészi kezelése

1. A coloncarcinoma sebészi kezelése

In situ (Tis) rák esetén endoszkópos polypectomia vagy mucosectomia egyedüli megoldásként alkalmazható. Ennél előrehaladottabb tumorok esetén a lokalizációtól függően a következő műtéti megoldások jönnek szóba:

coecum colon ascendens flexura hepatica colon transversum jobb fele	jobb oldali hemicolectomia, ileotransversostomia
colon transversum	szegmentális colonreszekció vagy kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia
flexura lienalis colon descendens	bal oldali hemicolectomia, szegmentális reszekció vagy subtotalis colectomia (std. II-III)

2. A végbélrák sebészi kezelése

A sebészi megoldás lehetőségei a tumorstádiumtól, a tumor anustól való távolságától, a szövettani és egyéb prognosztikus jellemzőktől, a beteg általános állapotától és nem utolsósorban a beteg és a sebész preferenciáitól függnek. Az optimális sebészi alternatíva megválasztását segíti a megfelelő preoperatív diagnosztika.

Lokális excisióra csak ritkán kerül sor, a többnyire előrehaladott tumorstádium miatt. E műtéti típus után a lokális recidíva veszélye nő a daganat mélységi terjedésével, a szöveti differenciálatlanság mértékével és nagy mucintartalmú tumorok esetében.

Lokális excisio: Felületes: endoszkópos eltávolítás (polypectomia, mucosectomia)
transzendoszkópos microchirurgiai kimetszés *(Buess)*
Teljes falvastagságban: transanalis excisio
transsphinctericus excisio *(York Mason)*
parasacralis (proctotomia posterior, *Kraske*)

A rectumtumorok miatt többnyire laparotomia történik. A felső harmadban (az anustól 12–16 cm-re) elhelyezkedő tumorok esetében a sphincter szinte mindig megtartható, anterior reszekció történik. A középső harmadban (az anustól 8–12 cm-re)

elhelyezkedő tumorok esetében, bár törekedni kell a sphincter megtartására (anterior reszekció), néha elkerülhetetlen a rectumexstirpáció (abdominoperinealis reszekció). Az alsó harmadban lévő (az anushoz 8 cm-nél közelebb eső) rectumtumorok műtéti megoldása egyedi megítélés alapján választható meg. A standard sebészi megoldás az abdominoperinealis reszekció, azonban a totalis mesorectalis excisio elterjedésével egyre több esetben tartható meg a sphincter elülső reszekció, illetve mély vagy ultramély anastomosis készítésével. A középső és alsó harmadi rectumtumorok műtéti megoldására korszerűen totalis mesorectalis excisio történik.

4. sz. melléklet: Sugárterápia végbélrák esetén

1. Preoperatív
Célja a műtét alatti tumorszóródás csökkentése és így a lokális recidíva és a szisztémás disszemináció megelőzése.
Külső besugárzás: Kismedencei besugárzás lineáris gyorsítóval, 3 vagy 4 mező alkalmazásával. Mezőhatárok: L5–S1 átmenet, foramen obturatorium alatt 2 cm-rel (ha a tumor az anusnyílástól minimálisan 6–8 cm-re van), illetve a gáttájék (ha a tumor az anusnyílástól kevesebb, mint 6–8 cm-re van), laterálisan a medencefal, hátul a sacrum elülső fala mögött 2 cm-rel, de az egész sacrum, ha lokálisan előrehaladott tumorról van szó, vagy perineuralis terjedés jelei látszanak.

Dózis: 5 × 5 Gy, amennyiben primeren operábilis folyamatról van szó, cél a lokális recidíva, illetve a műtét alatti szóródás megelőzése.

Dózis: 28 × 1,8 Gy konkomittáló 5-FU kemoterápiával, amennyiben primeren inoperábilis tumorról van szó, cél a technikai operabilitás.

2. Posztoperatív
Célja: a lokoregionális kontroll javítása.
Kismedencei besugárzás lineáris gyorsítóval. Mezőhatárok: L5–S1 átmenet, foramen obturatorium alatt 2 cm-rel (ha a tumor az anusnyílástól minimálisan 6–8 cm-re van), illetve a gáttájék (ha a tumor az anusnyílástól kevesebb, mint 6–8 cm-re van és/vagy abdominoperinealis reszekció történt), laterálisan a medencefal, hátul a sacrum elülső fala mögött 2 cm-rel, de az egész sacrum, ha lokálisan előrehaladott tumorról van szó, vagy perineurális terjedés jelei látszanak. Ha a kimetszés a szövettani vizsgálat szerint nem az épben történt és újabb műtét nem történik, a tumorágy kiegészítő („boost") sugárkezelése végezhető el kuratív céllal. Dózis: 28 × 1,8 Gy, továbbá esetleg 5 × 2 Gy „boost".

3. Palliatív besugárzás
A céltérfogat individuálisan határozható meg a tumorkiterjedéstől, a beteg állapotától és a tünetektől függően.

a) Teleterápia: dózis: 50 Gy, 2 Gy/frakció, 5 hét alatt, esetleg kiegészítésként („boost") további 5 × 2 Gy-vel.

b) Brachyterápia: vérző/váladékozó, lumenszűkületet okozó daganat esetében a tumorkiterjedéstől függően meghatározott gócmélységre 3–4 alkalommal 6 Gy dózisú HDR-AL kezelés hetenként, a teleterápia kiegészítésére vagy önmagában.

5. sz. melléklet: Kemoterápia colorectalis rákban

Elsővonalbeli kemoterápia: 5-fluorouracil (FU)-Leukovorin séma
Leukovorin 50 mg/m^2/nap iv., fél óra múlva 500 mg/m^2/nap 5-FU 4 órás infúzióban, 1–5. napon át, 28 naponta, 6×.

Másodvonalbeli kemoterápia: Timidilát-szintetáz-gátlók (Hatásukat tekintve egyenrangú terápiás módszerek, különféle adagolási lehetőségekkel. Ha az adott beteg esetében a drágább gyógyszer adagolásának nincs jól meghatározható előnye, az olcsóbb gyógyszert választjuk.)
Folyamatos 5-FU infúzió
1000 mg/m^2/nap 5-FU folyamatos infúzióban 5 napon át, 28 naponta, 6×.
Raltitrexed (Tomudex) terápia
3 mg/m^2 iv., 21 naponta, 6×.
UFT terápia
200–400 mg/m^2/nap p. os, 28 napon át, 35 naponta ismételve, 6×.
Capecitabine (Xeloda) terápia
2500 mg/m^2/nap p. os, napi 2 adagra osztva, 14 napon át, 21 naponta ismételve, 6×.

További kemoterápiás lehetőségek (egyelőre áruk és rendelhetőségük miatt korlátozottan hozzáférhető):
Irinotecan (Campto) monoterápia
350 mg/m^2 1 órás infúzióban, 21 naponta ismételve, 6×.

Oxaliplatin
Monoterápia: 130 mg/m^2 rövid infúzióban, 21 naponta ismételve.
Kombinálva: 2 hetente ismétlődő ciklusokban, összesen 12× az alábbi séma szerint:
1. nap: oxaliplatin 85 mg/m^2 2 órás infúzióban, 200 mg/m^2 Leukovorin 2 órás infúzióban, 5-FU 400 mg/m^2 iv., majd 600 mg/m^2 22 órás infúzióban.
2. nap: 200 mg/m^2 Leukovorin 2 órás infúzióban, 5-FU 400 mg/m^2 iv., majd 600 mg/m^2 22 órás infúzióban.

Intraarteriális kemoterápia:
A. hepatica:
8 mg/m^2 Mitoxantrone, 1. nap, 100 mg/m^2/nap Leukovorin 15 perc alatt, majd 500 mg/m^2/nap 5-FU 2 óra alatt 1–5. napon, 7 mg/m^2 Mitomycin C, 30 perc alatt, 5. nap, 35 naponta ismételve, vagy
1000 mg/m^2/nap 5-FU, folyamatos infúzióban 5 napon át, 28 naponta ismételve.
Amennyiben intraarteriális kemoterápia indikációja műtéti exploráció során merül fel, intraarteriális port behelyezése kívánatos.

Kemoradioterápia
5-FU 300 mg/m^2/nap, a sugárkezelés előtt (heti 5 frakció), 6 órás infúzióban.

Szupportív terápia a kemoterápia mellékhatásainak kontrollálására
1. *Nausea, hányás:*
   enyhe emetogén hatású citosztatikum (5-FU), Cerucal, Vit. B6;
   közepes emetogén hatású citosztatikum (irinotecan), szerotonin-antagonisták;
   erősen emetogén hatású citosztatikum (oxaliplatin), szerotonin-antagonisták, szteroid, szedatívumok.
2. *Stomatitis:* gyakori szájöblítés dezinficienssel vagy anélkül.
3. *Diarrhoea:* a hasmenés jelentkezésekor loperamid (Imodium) sz. sz., max. 16 mg a hasmenés megszűntéig. Irinotecan-terápia alatt jelentkező „korai" (24 órán belül) hasmenés alatt 0,25–0,5 mg atropin.

IRODALOM: 1. *Angelelli, G., Macarini, L.:* CT of the bowel: use of water to enhance depiction. Radiology, 1998, *169,* 848–849. – 2. *Balogh Á., Gaál Cs.:* Vastag- és végbél. In Sebészet. Szerk.: Gaál Cs. Medicina, Budapest, 1997, *523–546. old.* – 3. *Balogh Á., Karádi J.:* Effectiveness of multivisceral resection in surgery for gastrointestinal cancers. Surg. Today Jap. J. Surg., 1996, *26,* 373–376. – 4. *Balogh Á., Lázár Gy., Zöllei I. és mtsai:* Az akut kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia. Biztonságos módszer a vastagbél-ileus primer ellátásában. Magy. Seb., 1997, *50,* 213–215. – 5. *Barrett, M. W.:* Chemoradiation for rectal cancer: Current methods. Semin. Surg. Oncol., 1998, *15,* 114–119. – 6. *Bartha I., Bodrogi T., Németh A. és mtsa:* Szemléletváltozás a végbélrák sebészi kezelésében. Magy. Seb., 1993, *46,* 373–377. – 7. *Benson, A. B.:* Therapy for advanced colorectal cancer. Semin. Oncol., 1998, *25* (Suppl. II.), 2–11. – 8. *Bozetti, F., Baratti, D., Andreola, S. és mtsai:* Preoperative radiation therapy for patients with T2-T3 carcinoma of the middle-to-low rectum. Cancer, 1999, *86,* 398–404. – 9. *Compton, C. C.:* Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? Dig. Dis., 1999, *17,* 67–79. – 10. *Csiky M., Gál S., Fekete G. és mtsa:* Sphinctermegtartásos eljárás vagy abdominoperinalis amputatio? A végbél alsó kétharmad rákos megbetegedéseinek sebészi kezelése. Orv. Hetil., 1991, *132,* 403–408. – 11. *Van Cutsem, E., Peeters, M.:* Developments in fluoropyrimidine therapy for gastrointestinal cancer. Curr. Opin. Oncol., 1999, *11,* 312–317. –

12. *Desch, C. E., Benson, A. B., Smith, J. és mtsai:* Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol., 1999, *17,* 1312–1321. – 13. *Freeny, P. C., Marks, W. M., Ryan, J. A. és mtsai:* Colorectal carcinoma evaluation with CT: preoperative staging and detection of postoperative recurrence. Radiology, 1986, *158,* 347–353. – 14. *Gazelle, G. S., Gaa, J., Saini, S. és mtsa:* Staging of colon carcinoma using water enema CT. J. Comp. Assist. Tomogr., 1995, *19,* 87–91. – 15. *Glimelius, B., Pahlman, L.:* Perioperative radiotherapy in rectal cancer. Act. Oncol., 1999, *38,* 23–32. – 16. *Goldberg, R. M.:* Is repeated treatment with a 5-fluorouracil-based regimen useful in colorectal cancer? Semin. Oncol., 1998, *25* (Suppl. II.), 21–28. – 17. *Graham, R. A., Wang, S., Catalano, P. J. és mtsa:* Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. Ann. Surg., 1998, *228,* 59–63. – 18. *Gunderson, L. L.:* Indications for and results of combined modality treatment of colorectal cancer. Acta. Oncol., 1999, *38,* 7–21. – 19. *Heald, R. J., Husband, E. M., Ryall, R. D. H.:* The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? Br. J. Surg., 1982, *69,* 613–616. – 20. *Jessup, J. M., Loda, M.:* Prognostic markers in rectal carcinoma. Semin. Surg. Oncol., 1998, *15,* 131–140. – 21. *Jessup, J. M., Menck, H. R., Fremgen, A. és mtsa:* Diagnosing colorectal carcinoma: Clinical and molecular approaches. CA Cancer, J. Clin., 1997, *47,* 70–92. – 22. *Köves I., Orosz Zs., Poller I.:* Colorectalis daganatok. In Onkoterápiás protokoll. Szerk.: Kásler M. Springer Hungarica, Budapest, 1994, *149–166. old.* – *23. Köves I.:* A vékony-, a vastag- és a végbél daganatai. In Sebészi Onkológia. Szerk.: Besznyák I., Medicina, Budapest, 1997, 306–342. old. – 24. *Makela, J. T., Laitinen, S. O., Kairaluoma, M. I.:* Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Arch. Surg., 1995, *130,* 1062–1067. – 25. *Martenson, J. A., Gunderson, L. L.:* Colon and rectum. In Principles and practice of radiation oncology. Szerk.: Perez, C. A., Brady, L. W. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 1485–1510. old. – 26. *McAnena, O. J., Heald, R. J., Mummery-Lockhart, H. E.:* Operative and functional results of total mesorectal excision with ultra-low anterior resection in the management of carcinoma of the lower one third of the rectum. Surg. Gynecol. Obs., 1990, *170,* 517–521. – 27. *Milburn, J. J., Loda, M.:* Prognostic markers in rectal carcinoma. Semin. Surg. Oncol., 1998, *15,* 131–140. – 28. *Minárovits J.:* A vastagbélrák iniciációjának és progressziójának molekuláris patogenezise. Magy. Oncol., 1998, *42,* 31–34. – 29. *Mitchell, E. P.:* Role of carcinoembryonic antigen in the management of advanced colorectal cancer. Semin. Oncol., 1998, *25* (Suppl. II.), 12–20. – 30. *Nagy F.:* A colorectalis tumorok szűrése, diagnosztikája, a betegek követése. Orvosképzés, 1998, *73,* 336–340. – 31. *Pietra, N., Sarli, L., Costi, R. és mtsai:* Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. Dis. Colon Rect., 1998, *41,* 1127–1133. – 32. *Poller I.:* A sugárkezelés szerepe a rectum daganatainak ellátásában. Magy. Onkol., 1998, *42,* 201–204. – 33. *Schoemaker, D., Black, R., Giles, L. és mtsa:* Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterol., 1998, *114,* 7–14. – 34. *Smola, M. G.:* Kolorektales karzinom. In ACO Manual der chirurgischen krebstherapie. Österreichische Arzte Zeitung-extra 8A, 1999, 64–65. old. – 35. *Taylor, I.:* Quality of follow-up of the cancer patient affecting outcome. Surg. Oncol. Clin. N. Am., 2000, *9,* 21–25. – 36. *Thoeni, R. F.:* Colorectal cancer: cross-sectional imaging for staging of primary tumor and detection of local recurrence. Am. J. Radiol., 1991, *156,* 909–915. – 37. *Thoeni, R. F.:* Colorectal cancer. Radiologic staging. Radiol. Clin. N. Am., 1997, *35,* 457–485. – 38. *Winawer, S. J., Zauber, A. G., O'Brien, M. J. és mtsai:* Randomised comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps: The national polyp study workgroup. N. Engl. J. Med., 1993, *328,* 901–906. – 39. *Zerhouni, E. A., Rutter, C., Hamilton, S. R. és mtsai:* CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: Report of the radiology diagnostic oncology group II. Radiol., 1996, *200,* 443–451.

(Kahán Zsuzsanna dr., *Szeged,* Korányi fasor 12. 6720)

SPRINGER TUDOMÁNYOS KIADÓ KÖNYVAJÁNLATA

Timmis–Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza

A kardiológiai diagnózis ma is elsősorban a gondos kórelőzményen és fizikai vizsgálaton, tehát klinikumon alapszik. Emellett számos noninvazív és invazív, nagy információtartalmú vizsgálat áll rendelkezésre, amelyek végülis megerősítik a kórismerét és segítségükkel megtervezhető a legoptimálisabb kezelés. Timmis és Brecker „Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza" című könyve több mint 600, kiváló minőségű képsorozatán keresztül mutatja be a klinikumban kiterjedten alkalmazott vizsgáló-eljárásokat, és ezek értékét-értékelését adja sokféle gyakori és ritkább szívbetegségben. Mindezt nagyon röviden és érthető formában teszi. Képanyaga a hagyományos röntgen, EKG, ECHO és angiographis vizsgálatok mellett a legújabb technikákat is megismerteti, így egyebek mellett bemutatja az MR, a transoesophagealis és intravascularis ECHO-vizsgálatokat, továbbá ízelítőt ad néhány gyógyító eljárásból is, pl. gyönyörű képeken ábrázolja a PTCA vagy coronaria stent behelyezése utáni coronarographia eredményét. A kiegészítő, magyarázó szöveg a vizsgálatok lényegének és értékelésének leírásán kívül klinikai adatokat is tartalmaz. Az egész könyv szép és tanulságos képeskönyv, amely a legtöbb orvos érdeklődésére számot tarthat, orvostanhallgatók is haszonnal forgathatják. Nagy nemzetközi sikert aratott és számos nyelvre lefordították, méltán várható a hazai elismerése is.

Terjedelem: 275 oldal
Ár: **4500.- Ft**

Springer Tudományos Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

Springer

*Az első valóban napi egyszeri készítmény, amely a COX-2-t gátolja, a COX-1-et nem**

Az osteoarthritis (arthrosis) kezelésére.

Korszakváltás a fájdalomcsillapításban és a gyulladáscsökkentésben



- **A nagy dózisban adott NSAID-ok (3x50mg diclofenac[1,2] és 3x800mg ibuprofen[2,3]) hatóereje**
- **Az új COXIB osztályra jellemző kitűnő gastrointestinalis biztonságosság**
- **Valóban napi egyszeri gyógyszer – a betegek széles köre számára**
- **Kedvező tolerálhatóság**

*A VIOXX® semmilyen dózisa mellett sem mutattak ki statisztikailag szignifikáns COX-1-gátlást emberben

Kérjük, hogy felírás előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

Referenciák:
1. Cannon GW és mtsai. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (5): 978–987
2. Saag K és mtsai. *Arch. Fam. Med.* 2000; 9: 1124-1134
3. Day R. és mtsai. *Arch. Intern. Ted.* 2000; 160 (12): 1781-1787

MSD

MSD KFT.*
1126 Budapest
Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 1-224-8200
Fax: 1-224-8288

1X ADVA 1 TELJES NAPRA

VIOXX®†

(rofecoxib, MSD)

Célzott Erő, Egyszerűen

* A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. 2001
Minden jog fenntartva. 01-02-VOX-01-H-04-J

KERESSEN FEL BENNÜNKET A VILÁGHÁLÓN: http://www.merck.com

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Respiratory syncytial vírusfertőzés gyakorisága veszélyeztetett csecsemőkben

Adamovich Károly dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)*

A szerző beszámol arról a vizsgálatról, amelyet 1999. február 1. és március 15. között 10 intézetben végeztek az RS-vírusfertőzöttség gyakoriságának felmérésére a rizikócsoportba tartozó 58 betegben. Légúti infekció miatt 58 csecsemő RS-vírusantigén tesztjét végezték el orr- vagy garatváladékból. Tizenhárom beteg bizonyult pozitívnak, akik több mint háromnegyede koraszülött volt. Hat csecsemő még a Perinatalis Intenzív Centrumban feküdt, heten ismételten kerültek kórházba, intenzív osztályra. A rizikófaktorok (koraszülöttség, BPD, gépi lélegeztetés újszülöttkorban, dohányzás a családban, együtt élő testvérek) megoszlása megfelelt az irodalmi adatokból ismerteknek és nem volt lényeges különbség a pozitív és negatív teszt-eredményű betegek között. Nyolc csecsemő igényelt légzéstámogatást (fejbox O_2-terápia). Egy beteg sem halt meg. A vizsgálat eredménye alapján, felhívja a figyelmet az RS-vírusfertőzés jelentőségére, a rehospitalizáció szükségességére, és a prevenció (immunglobulin, palivizumab) lehetőségére.

Kulcsszavak: respiratory syncytial vírus, koraszülöttség, légúti fertőzés, szezonalitás, rehospitalizáció, palivizumab

Respiratory syncytial virus infection in high risk infants. The authors describes the frequency of respiratory syncytial virus (RSV) infections in high risk infants in ten hospitals, between 01. 02. 1999. – 15. 03. 1999. RSV antigen test were performed from the nasopharyngeal or throat swabs of 58 infants with respiratory tract infections. Thirteen patients were positive. Among them 11 were prematures. Six infants were still receiving treatment in Neonatal Intensive Care Unit, while seven infants were readmitted to a Pediatric Intensive Care Unit. Distribution of risk factors (prematurity, bronchopulmonary dysplasia, ventilation in newborn period, smoking in the family, unseparated brothers or sisters) in patients were comparable with the data of literature. Eight infants needed head box O_2-therapy. No deaths were detected. The results of this preliminary study in Hungary might emphasize the importance of RSV infection, as a frequent cause of rehospitalization and the possibility of prevention (immunglobulin, palivizumab).

Key words: respiratory syncytial virus, prematurity, respiratory tract infection, seasonality, rehospitalization, palivizumab

A csecsemő- és kisdedkorú gyermekekben az ősztől tavaszig tartó időszakban leggyakrabban respiratory syncytial (RS) vírus okoz légúti megbetegedést. Gyakoriságára és a fertőzés kontagiozitására jellemző, hogy a csecsemők kb. 2/3-a az első életévben fertőződik, kétéves korra pedig lényegében 100%-os a fertőzöttség (29). *Rakes és mtsai* vizsgálata szerint, a két év feletti gyermekpopulációban a súlyos légzési zavar miatt kezeltekben a legfontosabb virális kórokozó a rhinovírus volt, a 2 év alatti korosztályban az RS-vírus okozott leggyakrabban intenzív ellátást igénylő respiratoricus tüneteket (32).

Az RS-vírusfertőzés klinikailag bronchiolitis (obstructiv bronchitis), pneumonia, otitis media, egyéb légúti betegségek formájában manifesztálódik (14, 15).

Különösen veszélyeztetettek a volt koraszülöttek (< 35. terhességi hét), a bronchopulmonalis dysplasiában (BPD) szenvedő és a congenitalis vitiummal sújtott újszülöttek, csecsemők, valamint az immunszupprimáltak és az időskorúak.

Hangsúlyozzák a vírus szerepét azok, akik a kórházi felvételt igénylő légúti megbetegedésekről számolnak be (6, 8, 11, 18–20, 28–29, 34, 36, 37, 44, 45).

A vírus jelentős nosocomialis infekciókat okoz (16, 21, 22).

Az RS-vírus okozta csecsemőkori légúti infekció szerepét felvetik a későbbi allergia kialakulásában (41), bár ezt mások vizsgálata nem támasztja alá (35). Ugyanakkor *Larsen és Colassudro* állatkísérletei szerint az RS-vírus a légutak beidegzési szabályozásában akut és krónikus változásokat okoz (23).

Az RS-vírusfertőzés következtében kialakult légúti tüneteknek oki kezelése nincs. Tüneti terápiára lehet szorítkozni, amely adott súlyossági foknál magában foglalja a gépi lélegeztetést is. Korábban történtek kísérletek ribavirinnel, amely azonban nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket (3, 13, 24, 27, 30, 43).

Mindezek különösen hangsúlyozzák a prevenció szükségességét.

Az új megelőzési és kezelési lehetőségek közé két hatásos módszer tartozik. Ezek az RS-vírus-immunglobulin (RespiGam) és a humanizált monoklonális antitest (palivizumab) (1, 2, 10, 12, 17, 25, 26, 33, 38, 39, 42, 46).

Tudomásunk szerint Magyarországon a veszélyeztetett csecsemők között az RS-vírus okozta fertőzés gyakorisága nem ismert. Ezért megkíséreltünk egy előzetes tanulmányban adatokat közzétenni a Perinatalis Intenzív Centrumokban, gyermek-intenzívosztályokon és ambuláns betegek között előforduló RS-vírusinfekcióról.

* A vizsgálatban részt vevő személyek: Dicső Ferenc dr., Nyíregyháza; Erhardt Éva dr., Pécs; Katona Márta dr., Szeged; Király Péter dr., Szombathely; Kürti Sándor dr., Szolnok; Nagy Andrea dr., Debrecen; Sárkány Ilona dr., Pécs; Szabó Éva dr., Veszprém; Szabó Miklós dr., Budapest; Tekulics Péter dr., Szeged.

Módszer és betegek

Az *1. táblázat*ban feltüntetett három csoportban végeztük 1999. február 1. és március 15. között az RS-vírus antigénjének kimutatását *in vitro* körülmények között, az RSV Testpack (Abbott) segítségével. A betegektől orr- vagy garatváladékot vettünk és a mintavétel után azonnal elvégeztük a meghatározást.

A vizsgálatokra 10 intézetben került sor *(2. táblázat)*.

Az egyes csoportokba tartozó betegek jellemző újszülöttkori adatait és a mintavétel időpontját a *3. táblázat* mutatja. A rizikócsoportokban összesen 58 virális légúti fertőzés tüneteit mutató csecsemőt vizsgáltunk a fenti másfél hónapban. Az 58 betegből 45 koraszülött volt. A virális fertőzés diagnózisának felállítása a klinikai és laboratóriumi tüneteken alapult.

1. táblázat: A felmérésbe bevont betegek köre

I. csoport
Légúti megbetegedés miatt intézeti ápolást igénylő volt koraszülöttek, vitiumos újszülöttek.

II. csoport
Perinatalis Intenzív Centrumban fekvő, un. „második betegségként" definiált légúti fertőzés tüneteit mutató koraszülöttek.

III. csoport
Valamilyen okból ambuláns vizsgálaton (gondozás) megjelent, de légúti infekció tüneteivel is bíró volt koraszülöttek

2. táblázat: A betegek megoszlása a vizsgálatban részt vevő intézetek szerint

Intézetek	Összes vizsgált betegek (n)	Pozitív teszteredények (n)
SOTE I. sz. Gyermekklinika, Budapest	2	2
DOTE Gyermekklinika Debrecen	7	2
Megyei Jósa András Kórház Gyermekosztály, Nyíregyháza	4	4
POTE Gyermekklinika, Pécs	13	0
POTE Szülészeti Klinika, Pécs	9	0
Szeged MJV. Önkormányzat Gyermekkórház	3	0
SzAOTE Gyermekklinika, Szeged	8	0
Vas Megyei Markusovszky Kórház Gyermekosztály, Szombathely	1	1
Hetényi Géza Kórház Gyermekosztály, Szolnok	8	1
Veszprém Megyei Cholnoky Ferenc Kórház-Rendelőintézet Gyermekosztály Veszprém	3	3
Összesen	58	13

Eredmények

Az RS-vírusantigén kimutatása 13 csecsemőben volt pozitív. Közülük 11 volt koraszülött (átlagos terhességi kor 32 hét, átlagos születési súly 1897 g volt). Hatan még a Perinatalis Intenzív Centrumban feküdtek, 7 beteg hosszabbrövidebb otthoni tartózkodás után került újra kórházba. Az ambulánsan vizsgált csecsemők között nem volt RS-vírusantigén-pozitív.

Klinikailag 2 csecsemőnek bronchiolitise, négynek bronchopneumoniája, hétnek légúti hurutos megbetegedése volt. Gépi lélegeztetésre egyikük sem szorult, 8 beteg igényelt fejbúrán keresztül adott oxigén formájában légzéstámogatást. Valamennyien tüneti kezelést (lázcsillapítás, megfelelő folyadékbevitel, nyákoldó) kaptak, antibiotikum adása nem történt.

Az RS-vírusfertőzés szempontjából protektív és veszélyeztető tényezők megoszlását a *4. táblázat*ban foglaltuk össze. Látható, hogy ezek hasonló gyakorisággal fordultak elő a negatív és pozitív teszteredményű betegek csoportjában. Egyedüli kivételt az újszülöttkori gépi lélegeztetés szükségességében láthatunk.

Egy csecsemő sem halt meg.

Megbeszélés

Az ősztől tavaszig (általában októbertől márciusig) tartó időszakban leggyakrabban vírusok okoznak légúti megbetegedéseket. Ez azért is hangsúlyozandó, mert az esetek igen nagy százalékában a betegek, különösen a gyermekek, antibiotikus kezelést kapnak.

A vírusok közül fontossága miatt kiemelkedik az RS-vírus. A kórokozó akár egy szezonban többször is okozhat fertőzést. Az átélt infekció védettséget nem ad. Az anyai ellenanyagok igen kis mennyiségben jutnak át a placentán a terhesség utolsó harmadában a magzatba, ami az újszülött számára gyakorlati védettséget nem jelent. A fertőzés átvitelében legfontosabb a légúti váladékkal való direkt kontaktus. Ezért a higiénés rendszabályok betartása (maszk, kézmosás, elkülönítés stb.) a fertőzés továbbvitelének megakadályozásában fontos. *Karanfil és mtsai* adatai szerint ezeknek a higiénés szabályoknak a bevezetése és szigorú betartása a nosocomialis RS-vírusfertőzések 16,5%-ról 7,2%-ra való csökkenését eredményezte (21). Fontos ez számunkra, abból a szempontból, hogy betegeink közel fele még a Perinatalis Intenzív Centrumban volt akkor, amikor a virális légúti fertőzésük zajlott.

A vírus kimutatása szövetkultúrában való izolálásán vagy antigénjének kimutatásán alapul. Vizsgálatunkban ez utóbbi módszert alkalmaztuk. Az orr- vagy garatváladék-mintavétel nem terhelte meg a csecsemőket.

3. táblázat: A betegek jellemző adatai (átlag ± S.D. és szélsőértékek)

	Csoportok		
	I.	II.	III.
n	24	24	10
Tereheségi kor (hét)	30 ± 4 (24-39)	32 ± 5 (24-40)	32 ± 5 (26-39)
Születési súly (g)	1538 ± 801 (470-3660)	1934 ± 976 (580-3960)	1869 ± 1021(700-3960)
Életkor a vizsgálatkor (nap)	60 ± 30	157 ± 115	115 ± 101

4. táblázat: Rizikófaktorok és protektív tényezők előfordulása az RS-vírus pozitív és negatív tesztű betegekben

	RS-vírusteszt	
	negatív	pozitív
Lélegeztetettek száma	24/45	7/13
Lélegeztetési idő (nap)	27	8
Bronchopulmonális dysplasia (BDP)	14/45	2/13
Anyatejjel tápláltak száma	24/45	6/13
Anyatejes táplálási ideje (hét)	7,2	6,1
Dohányzás a családban	14/45	1/13
Együtt élő testvérek a családban	21/45	6/13

RS-vírus okozta infekciót 3 éves korig lényegében minden gyermek elszenved (31), esetleg többször is. Különösen veszélyeztetettek a volt koraszülöttek, a BPD-ben szenvedők és a congenitalis vitiummal sújtottak. Magyarországon ma is 8% körül van a koraszülési frekvencia, ezen belül is az igen kis súlyú, éretlen koraszülöttek aránya magas. Azaz, az RS-vírusfertőzés szempontjából igen sok csecsemő tartozik hazánkban a rizikócsoportba.

Ez tűnik ki saját, igen kis számú betegen végzett vizsgálatunkban is, amely ezért mindenképpen csak előzetesnek tekinthető és figyelemfelhívó szerepe van. Betegeink 3/4-e koraszülött volt, amely arány az RS-vírus-pozitívak között még nagyobb volt. További veszélyeztető tényezők voltak vizsgálatunkban is a BPD, az újszülött korban végzett gépi lélegeztetés, a családban történő dohányzás, az együtt élő testvérek.

Nem volt kimutatható különbség a rizikófaktorok és a protektív tényezők között, abból a szempontból, hogy a csecsemő a pozitív vagy negatív teszttel bírók csoportjába tartozott.

Az intézetben újszülött koruktól fogva még bent fekvők, illetve az újonnan felvettek közül egy csecsemő sem szorul gépi lélegeztetésre. Ez az összességében enyhébb lefolyás, azzal magyarázható, hogy egy nem a teljes veszélyeztetett populációt felmérő vizsgálatról volt szó, és a vizsgált időszak is rövid volt. Azonban a légzéstámogatás enyhébb formájára (fejbox O_2-kezelés) 8 RS-vírus-pozitív betegünknek szüksége volt. Kezelésük részét képezte a lázcsillapítás, a megfelelő folyadékbevitel, nyákoldó adása. *Bulow és mtsai* (4), valamint *de Boeck és mtsai* (7) szteroidkezeléstől nem láttak eredményt.

Shay és mtsai (34) vizsgálata szerint 16 év alatt 13%-kal nőtt a csecsemők alsólégúti megbetegedések miatti kórházi felvétele. *Joffe és mtsai* (19) adatai szerint a rehospitalizált volt koraszülöttek aránya 1,2–24% között változott. Erre vonatkozóan sajnos magyar adataink nincsenek.

Az RS-vírusfertőzött betegek mortalitása széles határok között van, 0,15–43% (5, 9, 40). A nagyobb halálozás a rossz szociális helyzetű országokat jellemzi (40). Halálos fertőzés vizsgálatunkban nem fordult elő.

Moler és Ohmit (28) adatai szerint az RS-vírusfertőzött, kórházba került betegek több mint 23%-a 7, vagy ennél több napot töltött kórházban. *Stevens és mtsai* (36) adatai szerint ez az idő 6 nap volt. *Shay és mtsai* (34) vizsgálatában átlagosan 3 napi intézeti kezelést igényeltek a betegek, amely időtartam független volt a nemtől, a postnatalis kortól. Saját betegeink között ez az idő nem határozható meg pontosan, hiszen egy részük még eleve kórházi kezelés alatt állott és hazaadásukat más szempontok is befolyásolták. Azonban tudjuk, hogy egy légúti fertőzés 5–10 nappal is megnyújthatja az újszülött intenzív osztályon fekvés idejét.

A mindennapos gyakorlatunkból ismert, hogy a volt koraszülöttek első hazaadásukat követően nagyon gyakran kerülnek ismét kórházba, melynek oka igen változatos, de nagy számban szerepel közöttük légúti fertőzés. Noha pontos országos adatok nem ismertek, az újbóli intézeti felvétel gyakoribb az igen éretlen volt koraszülöttek, a gépi lélegeztetettek, a BPD-sek, a nem anyatejjel táplálták és a rossz otthoni szociális helyzetű csecsemők között.

Bár vizsgálatunk nem ölelte fel a szokásos RS-vírusepidémia teljes időszakát, hanem csak másfél hónapra terjedt ki, a rizikócsoportba tartozó 58 vizsgált beteg közül 13 esetben észlelt RS-vírus-pozitivitás a megbetegedés gyakoriságára utal. Ilyen adat tudomásunk szerint eddig nem állt rendelkezésre Magyarországon.

A rizikócsoportba tartozó újszülöttek Perinatalis Intenzív Centrumban való ellátásának költségei magasak.

A pontos diagnózis hiánya, a túlzott biztonságra törekvés gyakorlata (antibiotikum adása vírusfertőzéskor is) már a kórházi felvétel előtt is emelik a költségeket. Ehhez járulnak az intézeti, általában intenzív osztályos költségek, amelyek az első 3 életévben többször, akár egy RS-vírusfertőzési szezonban ismételten is, szükségessé válnak.

Mindezek figyelembevételével ebben a veszélyeztetett gyermekpopulációban a betegség prevenciója, hasonlóan az Egyesült Államok és néhány európai ország gyakorlatához, hazánkban is szakmailag indokoltnak tűnik. Ezt látszik alátámasztani a vizsgálatunkban előforduló 13/58 RS-vírus okozta légúti megbetegedési gyakoriság.

Erre jelenleg két módszer, két készítmény alkalmas. Az RS-vírus immunglobulin (RespiGam) és a humán monoklonális antitest (palivizumab, Synagis™). Mindkettő hatásosságát számos, külföldön végzett vizsgálat igazolta (1, 2, 10, 12, 17, 24, 25, 32, 36, 37, 40, 44). Az utóbbi időben bevezetésre került palivizumab előnye, hogy intramuscularis adása miatt nem szükséges a beteg kórházi felvétele, nem kell megváltoztatni a rutinszerű oltások beadási időpontját. Alkalmazása után nem észleltek jelentős mellékhatásokat (csak az intramuscularis injekció okozta hatásokkal kell számolni), nincs antitesttermelés a monoklonális ellenanyaggal szemben. Hazánkban néhány csecsemő oltása palivizumabbal megtörtént, de az idő rövidsége miatt eredményessége még pontosan nem mérhető le. A készítmény magyarországi törzskönyvezése megtörtént, a szer hozzáférhető.

Noha mindkét preventív készítmény drága, mérlegre kell tenni a profilaxis költségeit, és azokat a medicinális (morbiditási és mortalitási következmények) és anyagi előnyöket (kórházi tartózkodások, egyéb terápia, stb.), amelyeket ezeknek a készítményeknek az alkalmazása révén a rizikócsoportba tartozó gyermekek esetében nyerhetünk.

A vizsgálatunk, mint előzetes tanulmány, a betegek igen kis száma miatt csak nagyon korlátozott következtetések levonását engedi. Célunk elsősorban az volt, hogy felhívjuk a figyelmet az RS-vírus okozta fertőzések lehetséges következményeire koraszülöttekben. Ugyancsak rá szerettünk volna mutatni arra, hogy a nemzetközi adatokhoz hasonlóan, a kórképpel hazánkban is számolni kell, illetve a megelőzés lehetősége már betegeink számára is adott.

IRODALOM: 1. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn:* Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IVIG. Pediatrics, 1998, *102,* 1211–1216. – 2. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn:* Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: Indications for use. Pediatrics, 1997, *99,* 645–650. – 3. *Behrendt, C. E., Decker, M. D., Burch, D. J. és mtsa:* International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. Eur. J. Pediatr., 1998, *157,* 215–220. – 4. *Bulow, S. M., Nir, M., Levin, E. és mtsai:* Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infectionen: a randomized controlled trial of 147 infants. Pediatrics, 1999, *104,* e77. – 5. *Chan, P. K., Sung, R. Y., Fung, K. S. és mtsai:* Epidemiology of respiratory syncytial virus infection among paediatric patients in Hongkong. Sesonality and disease impact. Epidemiol. Inf., 1999, *123,* 257–262. – 6. *Cunningham, C. K., McMillan, Jr. J. A., Gross, S. J.:* Rehospitalisation for respiratory illness in infants less than 32 weeks gestation. Padiatrics, 1991, *88,* 527–532. – 7. *De Boeck, K., van der Aa, N., van Lierde, S. és mtsai:* Respiratory syncytial virus bronchiolitis: double-blind dexamethasone efficacy study. J. Pediatr., 1997, *131,* 919–921. – 8. *Donati, D., Cellesi, C., Rossolini, A. és mtsai:* Serological diagnosis of respiratory viral infections: A five-year study of hospitalised patients. New Microbiol., 1998, *21,* 365–374. – 9. *Drinka, P. J., Gravenstein, S., Langer, E. és mtsai:* Mortality following isolation of various respiratory viruses in nursing home residents. Inf. Control. Hosp. Epidemiol., 1999, *20,* 812–815. – 10. *Fisher, R. G., Johnson, J. E., Dillon, S. B. és mtsai:* Prophylaxis with respiratory syncytial virus F-specific humanized monoclonal antibody delays and moderately suppresses the native antibody response but does not impair immunity to late rechallenge. J. Inf. Dis., 1999, *180,* 708–713. – 11. *Groothuis, J. R., Guiterrez, K. M., Lauer, B. A.:* Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics, 1988, *82,* 199–203. – 12. *Groothuis, J. R., Simoes, E. A., Levin, M. J.:* Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. N. Engl. J. Med., 1993, *329,* 1524–1530. – 13. *Guerguerian, A. M., Gauthier, M., Lebel, M. H. és mtsai:* Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1999, *160,* 829–834. – 14. *Hall, C. B., Hall, B. L.:* Bronchiolitis. In Principles and practice of infectious diseases 4th ed. Szerk.: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. Churchill Livingstone, New York, 1995, 612–619. old. – 15. *Heikkinen, T., Thint, M., Chonmaitree, T.:* Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 260–264. – 16. *Hornstrup, M. K., Trommer, B., Siboni, K. és mtsai:* Nosocomial respiratory syncytial virus infections in a pediatric department. J. Hosp. Inf., 1994, *26,* 173–179. – 17. *IMpact-RSV Study Group:* Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics, 1998, *102,* 531–537. – 18. *Institute of Medicine Committee on Issues and Priorities for New vaccine Development:* Prospects for immunizing against respiratory syncytial virus. In New Vaccine Development, Establishing, Priorities. National Academy of Sciences Press, Washington, DC., 1998, *1,* 397–409. – 19. *Joffe, S., Escobar, G. J., Black, S. B. és mtsai:* Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. Pediatrics, 1999, *104,* 894–899. – 20. *Juhász Zs.:* Az RS-vírus szerepe a csecsemőkori légúti hurutokban. Pediáter, 1999, *8,* 8–12. – 21. *Karanfil, L. V., Conlon, M., Lykens, K. és mtsai:* Reducing the rate of nosocomial transmitted respiratory syncytial virus. Am. J. Inf. Controll., 1999, *27,* 91–96. – 22. *Langley, J. M., LeBlanc, J. C., Wang, E. E. L. és mtsai:* Nosocomial respiratory syncytial virus in Canadian pediatric hospitals: A pediatric investigators collaborative network on infections in Canada Study. Pediatrics, 1997, *100,* 943–946. – 23. *Larsen, G. L., Colasurdo, G. N.:* Neural control mechanisms within airways: Disruption by respiratory syncytial virus. J. Pediatr., 1999, *135,* S21–S27. – 24. *Law, B. J., Wang, E. E., MacDonald, N. és mtsai:* Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatrics investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. Pediatrics, 1997, *99,* E7. – 25. *Marchetti, A., Lau, H., Magar, R. és mtsai:* Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: Potential for savings. Clin. Ther., 1999, *21,* 752–766. – 26. *Meissner, H. C., Groothuis, J. R., Rodriguez, W. J. és mtsai:* Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB 209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease. Antimicrob. Agents. Chemother., 1999, *43,* 1183–1188. – 27. *Moler, F. W., Steinhart, C. M., Ohmit, S. E. és mtsai:* Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with RSV-associated respiratory failure. J. Pediatr., 1996, *128,* 422–428. – 28. *Moler, F. W., Ohmit, S. E.:* Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1999, *159,* 1234–1240. – 29. *Nachman, S. A., Navaie-Waliser, M., Qureshi, M. Z.:* Rehospitalization with respiratory syncytial virus after neonatal intensive care unit discharge: A 3-year follow-up. Peditrics, 1997, *100,* e8. – 30. *Ohmit, S. E., Moler, F. W., Monto, A. S. és mtsa:* Ribavirin utilization and clinical effectiveness in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. J. Clin. Epidemiol., 1996, *49,* 963–967. – 31. *Prober, C. G., Wang, E. E. L.:* Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus: Still no answer. Pediatrics, 1997, *99,* 472–475. – 32. *Rakes, G. P., Arruda, E., Ingram, J. M. és mtsai:* Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1999, *159,* 785–790. – 33. *Rodriguez, W. J.:* Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. J. Pediatr., 1999, *135,* S45–S50. – 34. *Shay, D. K., Holman, R. C., Newman, R. D. és mtsai:* Bronchiolitis-associated hospitalisations among US children, 1980–1996. JAMA, 1999, *282,* 1440–1446. – 35. *Stein, R. T., Sherill, D., Morgan, W. J. és mtsai:* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet, 1999, *354,* 541–545. – 36. *Stevens, T. P., Sinkin, R. A., Hall, C. B. és mtsai:* Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2000, *154,* 55–61. – 37. *Szigeti É., Horváth I.:* Respiratory syncytial vírus (RSV) gyakorisága obstruktív bronchitis miatt kórházba került csecsemőkben. Gyermekgyógyászat, 2000, *51,* 466–471. – 38. *Subramanian, K. N. S., Weisman, L. E., Rhodes, T. és mtsai:* Safety, tolerance and pharmacokinetics of humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bornchopulmonary dysplasia. Pediatr. Inf. Dis. J., 1998, *17,* 110–115. – 39. *The* PREVENT Study Group: Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin profilaxis. Pediatrics, 1997, *99,* 93–99. – 40. *Vardas, E., Blaauw, D., McAnerey, J.:* The epidemiology of respiratory syncytial virus (RSV) infections in South African children. S. Afr. Med. J., 1999, *89,* 1079–1084. – 41. *Webb, M. S. C., Henry, R. L., Stokes, G. M. és mtsai:* Continuing respiratory problems three and half years after acute viral bronchiolitis. Arch. Dis. Child., 1985, *60,* 1064–1067. – 42. *Welliver, R. C.:* Respiratory syncytial virus immunglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. Sem. Perinat., 1998, *22,* 87–95. – 43. *Wheeler, J. G., Wofford, J., Turner, R. B.:* Historical cohort evaluation of ribavirin efficacy in respiratory syncytial virus infection. Pediatr. Inf. Dis. J., 1993, *12,* 209–213. – 44. *Wright, A. L., Taussig, L. M., Ray, C. G. és mtsai:* The Tucson Children's Respiratory Study: II. Lower respiratory tract illnesses in the first year of life. Am. J. Epidemiol., 1989, *129,* 1232–1246. – 45. *Yun, B. Y., Kim, M., Park, J. és mtsai:* Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean children. Pediatr. Inf. Dis. J., 1995, *14,* 1054–1059. – 46. *Zambon, M.:* Active and passive immunisation againts respiratory syncytial virus. Rev. Med. Virol., 1999, *9,* 227–236.

(Adamovich Károly dr., *Pécs,* József A. u. 7. 7623)

Arteria renalis-szűkületek kezelése stentimplantatióval

Nagy Endre dr., Morvay Zita dr., Kardos Lilla dr.[1], Ábrahám György dr.[2], Sonkodi Sándor dr.[2] és Palkó András dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Radiológiai Klinika (igazgató: Palkó András dr.)
Nemzetközi Egészségügyi Központ (igazgató: Csernay László dr.)[1]
I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)[2]

A szerzők a renovascularis hypertoniában szenvedő betegek stentimplantatióval történő kezelésével szerzett tapasztalataikról számolnak be. Négy év alatt összesen 11 beteg 15 veseartériájába helyeztek be különböző típusú stenteket (Palmaz [9], Corinthian [4], Memotherm [1] és AVE [1]). A beültetés 8 betegben primer indikációval történt, 3 esetben pedig előzetes ballonkatéteres tágítás utáni restenosis képezte az indikációt. Szűkület miatt 14 stent került beültetésre, egy esetben az elzáródott a. renalis recanalisatióját követte stentimplantatio. A technikai sikeresség 100%-os volt. A recanalisált a. renalis kivételével, mely később újra elzáródott, az összes stentimplantatióval kezelt a. renalis nyitott. Saját eredményeik és az irodalmi adatok alapján a szerzők javasolják e hasznos, kis invazivitású módszer szélesebb körű alkalmazását.

Kulcsszavak: arteria renalis-szűkület, renovascularis hypertensio, stentimplantatio, szájadékszűkület

Treatment of renal artery stenoses with stent implantation. The authors report on their experience with the treatment of renovascular hypertension by stent implantation. In the past 4 years different types of stents (Palmaz [9], Palmaz-Corinthian [4], Memotherm [1] and AVE [1]) were implanted into 15 renal arteries of 11 patients. The indication was primary in 8 cases, and secondary in 3 patients, because of restenosis of a previously dilated renal artery. 14 stents were implanted into narrowed renal arteries, and in the remaining one case a stent was placed in an occluded renal artery immediately after recanalization. The technical success was 100%. In all but the recanalized case in which the renal artery was occluded, stents are still open. On the basis of this experience and the literature, the authors suggest the more extensive usage of this less invasive method.

Key words: renal artery stenosis, renovascular hypertension, stent implantation, ostial stenosis

A renovascularis megbetegedés leggyakrabban egyik vagy mindkét oldali a. renalis szűkületében vagy elzáródásában nyilvánul meg és a renin-angiotenzin rendszer aktiválása következtében többnyire hypertoniát okoz. A tartósan emelkedett szisztémás vérnyomás másodlagosan károsíthatja a veséket és egyéb szerveket is. Az egyébként népbetegségnek számító hypertonia e formája az összes magas vérnyomásos eseteknek csupán mintegy 1–2%-át teszi ki, de ismerve a hypertoniások nagy számát, ez még Magyarországon is több ezer ilyen beteget jelent. A renovascularis hypertoniában szenvedő betegeknél a korszerű intervenciós radiológia módszereivel, sebészi feltárás nélkül, többnyire tartós javulást érhetünk el. Ballonkatéteres tágítással vagy stentimplantatióval helyreállítható az a. renalis normális lumentágassága, a fennálló hypertonia így megszüntethető vagy jelentősen mérsékelhető.

Betegek és módszerek

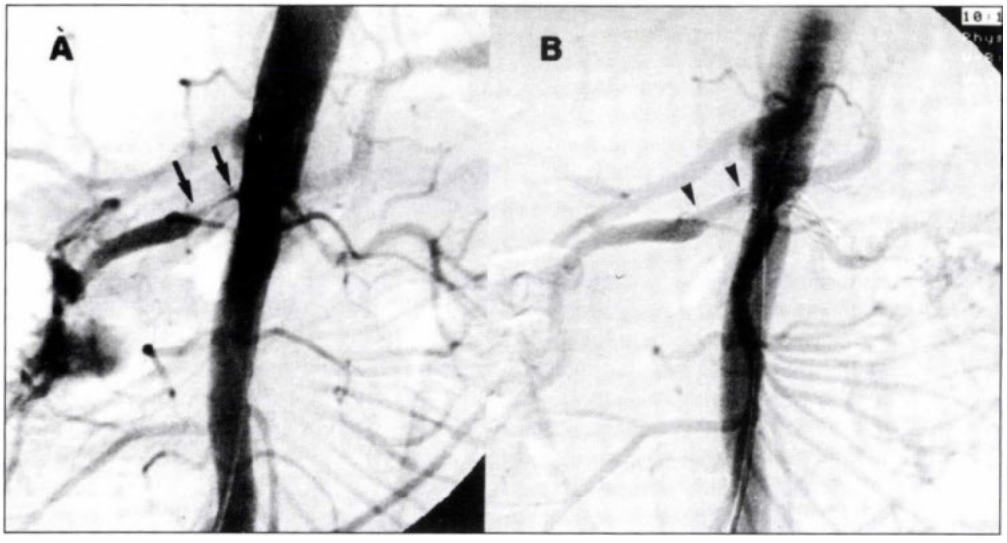
Az elmúlt négy év során intézetünkben 11 hypertoniás beteg szignifikáns a. renalis-szűkületét kezeltük stentimplantatióval *(1. táblázat)*. A 6 férfi és 5 nő életkora 50–75 év között volt (átlag: 62,7 év). Négy beteg esetében mindkét oldali a. renalisba stentet helyeztünk, így összesen 15 stentimplantatiót végeztünk. A stent beültetése három betegben a korábban ballonkatéterrel már tágított renalis artériák restenosisa miatt történt. Primer stentbeültetést 8 betegben végeztünk. A beültetett stentek nagy része (9 db) ballonnal tágítható Palmaz (CORDIS, Johnson & Johnson) típusú volt. Ezenkívül beültetésre került még 4 db Palmaz-Corinthian (CORDIS, Johnson & Johnson), 1 db Memotherm (BARD-Angiomed) és 1 db AVE (Medtronic) stent is. A betegek mindegyike klinikailag megfelelően kivizsgált hypertoniás volt, akiknél az előzetes duplex Doppler-ultrahangvizsgálat felvetette vagy egyértelműen bizonyította az a. renalis-stenosis meglétét. Spirál CT-angiográfiás vizsgálatot (CTRA) a beavatkozást megelőzően 7 betegben, az implantatiót követően pedig 3 betegben végeztünk. Az ultrahangvizsgálatok ACUSON 128 XP és/vagy Diasonics VST Masters color Doppler-ultrahangkészülékkel történtek. A CTRA vizsgálatokhoz Somatom 4 Plus (Siemens) spirál CT-készüléket, a DSA vizsgálatokhoz és a stentimplantatióhoz pedig Polytron 1000 VR DSA-készüléket használtunk.

A diagnosztikus angiográfiát minden esetben femoralis behatolásból bevezetett oldalnyílásokkal is ellátott 5F Fays (Medicorp) vagy 5F Sos Omni (Angiodynamics) katéterrel végeztük. A stentek behelyezéséhez, két kivétellel, minden esetben 8F introducert, 8F hockey stick (Cordis) vezető katétert és 0,020 inch super stiff (Schneider, illetve Cordis) renalis vezetődrótot használtunk.

Nyomon követésre, a klinikai ellenőrzésen túl, a duplex Doppler-ultrahangvizsgálatot választottuk.

1. táblázat: A betegek életkor és nem szerinti megoszlása és a beavatkozások típusa és kimenetele

Név	Életkor (év)	Nem	Oldal	Stent	Vérnyomás (Hgmm)	Késői komplikáció	Jelen állapot
B. S.	64	férfi	bal	Memotherm	Előtte: 190/100 Utána: 150/90	thrombusocclusio -thrombolysis	54 hónapja nyitott
P. M.	69	nő	mindkét	Palmaz (2)	Előtte: 200/110 Utána: 170/90	bal vese reocclusio	28 hónapja jobb nyitott
K. J.	52	nő	mindkét	Palmaz (2)	Előtte: 180/100 Utána: 150/90	nem volt	25 hónapja nyitott
R. J.	53	férfi	bal	Palmaz	Előtte: 170/100 Utána: 130/80	nem volt	24 hónapja nyitott
Sz. L.	50	férfi	mindkét	Palmaz	Előtte: 170/100 Utána: 140/90	nem volt	17 hónapja nyitott
Sz. J.	65	nő	mindkét	Palmaz (2)	Előtte: 150/90 Utána: 130/80	jobb vese restenosis-PTA	12 hónapja nyitott
S. F.	72	nő	jobb	Corinthian	Előtte: 160/100 Utána: 160/100	nem volt	9 hónapja nyitott
R. J.	62	férfi	bal	Corinthian	Előtte: 180/100 Utána: 130/80	thrombusocclusio -thrombolysis	9 hónapja nyitott
F. L.	67	férfi	bal	Corinthian	Előtte: 150/90 Utána: 130/80	nem volt	6 hónapja nyitott
T. E.	75	nő	jobb	Corinthian	Előtte: 190/100 Utána: 145/80	nem volt	4 hónapja nyitott
E. T.	61	férfi	mindkét	Palmaz (1) AVE (1)	Előtte: 150/90 Utána: 120/70	nem volt	4 hónapja nyitott



1. ábra: A digitális szubtrakciós angiogram (A) a jobb a. renalis stentelt szakaszának jelentős mértékű restenosisát mutatja (nyilak). Ballonkatéteres tágítás után (B) a szűkület megszűnt (nyílhegyek)

Eredmények

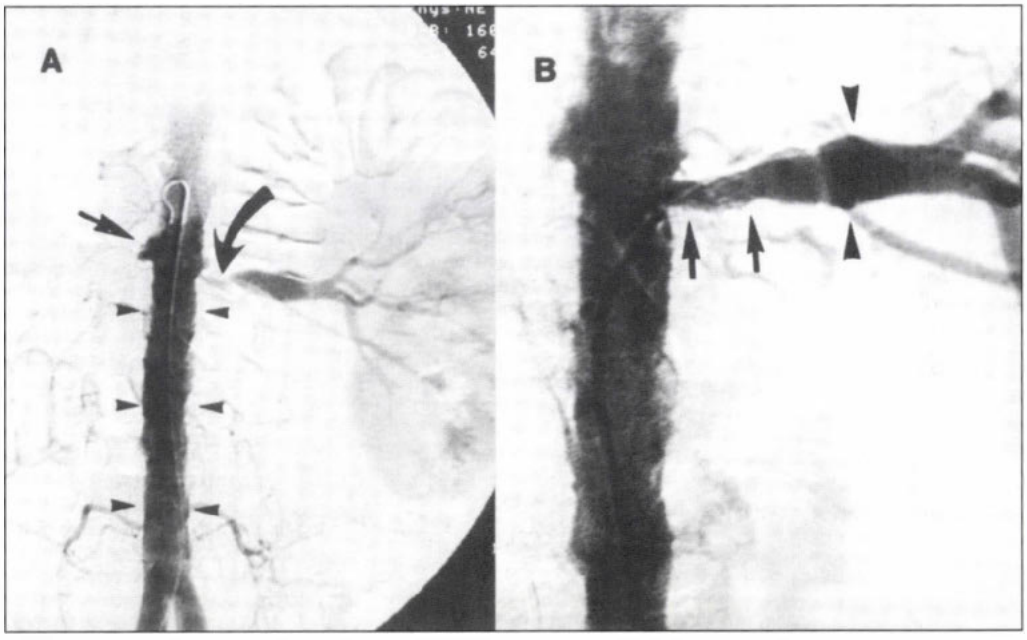
A stentek behelyezése technikailag 100%-ban sikeres volt. A nyomon követés során az egyik beteg egyetlen nyitott a. renalisában lévő stent behelyezését követő negyedik héten, egy másik, ugyancsak egy működő vesével rendelkező betegben a hatodik héten a stent thrombus okozta elzáródását észleltük. A szelektív intraarteriális thrombolysis mindkét esetben eredményes volt, a már anuriás betegek vizeletkiválasztása a thrombolysist követően újra beindult. Annál a betegnél, akinél az elzáródott bal a. renalis recanalisatiója és stentelése történt, az ér három hónap múlva újra elzáródott, de mivel a jobb oldali renalis stent továbbra is jól funkcionált, a 72 éves beteg esetében az újabb recanalisatiótól eltekintettünk. Egy negyedik betegben, akinél kétoldali stentimplantatio történt, a beavatkozást követően 9 hónap múlva a jobb a. renalis restenosisa miatt a stent ballonkatéteres újratágítását végeztük el *(1. ábra)*. A szűkület teljes mértékben megszűnt. Így az eddig behelyezett 15 renalis stentből 14 nyitott (93%), a betegek vesefunkciója jó, a hypertonia majdnem minden esetben jelentősen mérséklődött vagy megszűnt *(1. táblázat)*, illetve csökkentett gyógyszeradaggal egyensúlyban tartható. A leghosszabb nyomon követési idő négy és fél év, a beteg egyetlen veséje jó vesefunkciót biztosít.

Megbeszélés

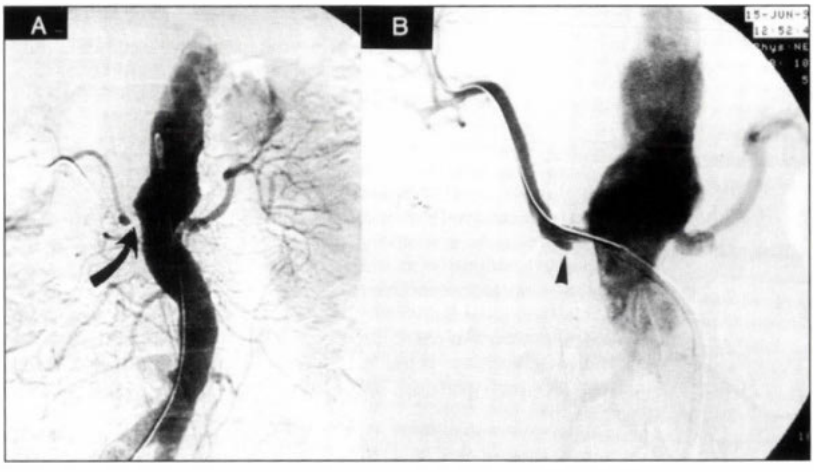
Az intraarteriális stentimplantatio, mint a nyitott érsebészeti műtétek alternatívája, ugyancsak a hetvenes évek vége felé kezdett elterjedni, az alapötlet azonban

1969-ből *Dottertől* származik (5). Napjainkban a veseerek szűkületének megoldására egyre inkább alapmódszernek számít a ballonkatéteres tágítás (14). Ez többnyire fibromuscularis dysplasiában, illetve az artériás szájadékot nem érintő egyéb, többnyire atheroscleroticus eredetű szűkületek esetén vezet jó eredményre és gyakran végleges vagy hosszú távú megoldást biztosít. Arteritis okozta szűkületekben a ballonos angioplastica tartós eredménye általában kétséges. Szájadékszűkületek esetén, melyek leggyakoribb oka az aortafalat is érintő atheroscleroticus elváltozás, ballonkatéteres tágítástól nem várhatunk jó eredményt, sőt esetleg azonnali elzáródást is okozhatunk (10). Az ilyen elváltozások megoldására vascularis stent implantatiója *(2. ábra)* indikált (2, 12). A veseerek stentelése javasolható még többszörös restenosis, erősen irreguláris érkontúrok, felperdülő intimaplakk vagy dissectio esetén is (3, 7, 11, 13). A különböző típusú stentek közül a veseartériákba leginkább azok a ballonnal tágítható stentek használatosak, amelyek nagy radiális széttartó erővel rendelkeznek. Így legelterjedtebb a lézertechnikával speciális rozsdamentes acélcsőből kivágott Palmaz-stentek használata. Újabban, különösen kanyargósabb erekbe az eredeti Palmaz-stent romboid struktúrájától eltérő szerkezetű, lényegesen flexibilisebb Corinthian-stent javasolható *(3. ábra)*. Hajlékonyságát úgynevezett omega hidak biztosítják (6). Jól használhatók még az egyéb típusú ballonnal tágítható stentek is, mint például az elsősorban coronariák stentelésére már jól bevált AVE vagy a JOSTENT (Jomed). A ballonnal tágítható stentek használatának egyik óriási előnye, hogy szinte milliméter pontosan pozicionálhatók a vezető katéteren át, egyidejűleg bejuttatott kontrasztanyag segítségével *(4. ábra)*. Ez azért nagyon fontos, mert a stent helyzete akkor optimális, ha a szájadékszűkületet okozó plakkot átfedve, 2–3 mm-nyire benyúlik az aorta lumenébe (9). Így a restenosis vagy a szájadék elzáródásának veszélye kicsi. Ha viszont a stent túl hosszan nyúlik be az aortába, annak szűkületét okozhatja, rosszabb esetben előfordulhat a stent kicsúszása, migrációja (1). A ballonnal tágítható stentek másik előnye, hogy átmérőjük tág határok között (4–9 mm) igazítható az a. renalis átmérőjéhez, így elkerülhető az ér rupturája vagy alultágítás esetén a stent migrációja. Ha a behelyezés után az átmérő még nem megfelelő, a stent nagyobb ballonnal tovább tágítható.

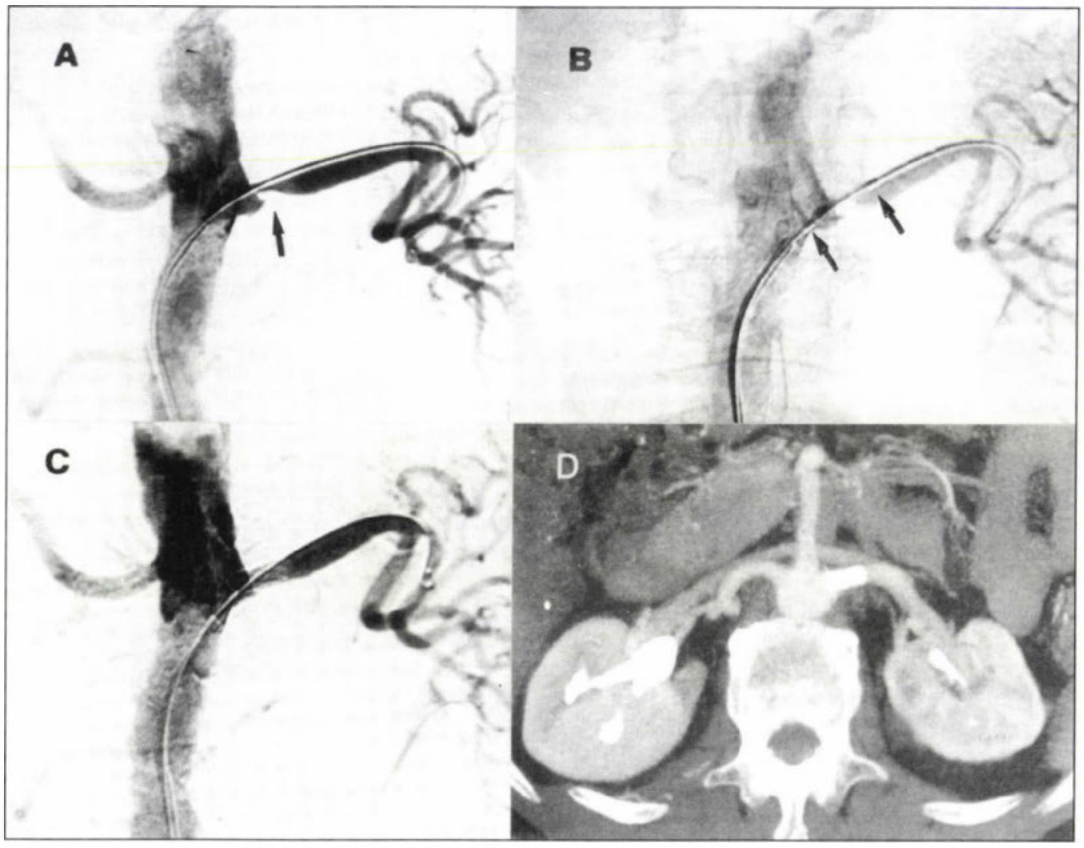
Az öntáguló stentek, különösen a Wallstent (Schneider) pozicionálhatósága sokkal pontatlanabb. Ez részben a



2. ábra: A: A jobb a. renalis elzáródott (nyíl), a bal oldali a. renalison súlyos fokú ostialis szűkület látszik (görbe nyíl), az aortafal végig egyenetlen kontúrú az előrehaladott atherosclerosis következtében (nyílhegyek) B: Stentimplantatio után a szűkület megszűnt (nyilak), a poststenoticus tágulat még jól látható (nyílhegyek)



3. ábra: Az aortogramon (A) Salvador Dalí kipödört bajuszára emlékeztető, felfelé kanyarodó jobb a. renalis csaknem teljes elzáródását okozó ostialis szűkület látszik (görbe nyíl). Corinthian stent behelyezése után (B) a szűkület megszűnt, a poststenoticus tágulat még kis tasakszerű telődést mutat (nyílhegy)



4. ábra:
A vezetőkatéteren át beadott kontrasztanyag (A) jól kirajzolja a bal a. renalis felperdült intimaplakk okozta szájadék közeli szűkületét (nyíl). B: A sztentet „hordozó" ballonkatéter markerei (nyilak) pontosan beállított helyzetben láthatók. A stent kitágítása után (C) a szűkület megszűnt. A CTRA demonstrálja (D), hogy a stent megfelelő helyzetben van, vége kb. 2 mm-re ér be az aorta lumenébe

tágulás közbeni nagyobb rövidülés, részben a rosszabb láthatóság következménye. A valamivel jobban látható és kevésbé rövidülő hőre emlékező fémből (NITINOL) készült stentek esetén a fő nehézséget pedig az adja, hogy az ér eredeti átmérőjét 1–2 mm pontossággal kell meghatározni, hiszen ezek a stentek semmiképpen sem tágíthatók nagyobbra, eredeti méretüknél, a túl nagy átmérőjű stent viszont folyamatos feszítő hatása révén az ér rupturáját okozhatja. A stent hosszát, úgy kell megválasztani, hogy a szűkületet teljesen átfedje, de ne legyen indokolatlanul hosszú. A túl hosszú stent hajlamosabb az akut elzáródásra, vagy az úgynevezett neointima-képződés miatt a korai restenosisra.

Összegezve elmondhatjuk, hogy a. renalis-szűkületek esetén, amennyiben a ballonkatéteres tágítás nem vezet kellő eredményre vagy eleve a primer stentelés indikációi állnak fenn, a vascularis stentek implantatiójával az erek tartós nyitvamaradása biztosítható (4). A nyomon követésre a klinikai vizsgálatokon túl (8), alkalmas noninvazív módszer a duplex Doppler-ultrahangvizsgálat (2) és bizonyos buktatók figyelembevételével a CTRA is. DSA-vizsgálat csak a restenosis alapos gyanúja esetén szükséges, ilyenkor viszont haladéktalanul el kell végezni és igazolt restenosis esetén ballonkatéteres tágítással, esetleg újabb stent behelyezésével szüntethetjük meg a szűkületet. Akut thrombusképződés okozta elzáródás intraarteriális thrombolysissel eredményesen kezelhető.

A kutatás az OTKA támogatásával történik (nyilvántartási szám: T026 189).

IRODALOM: 1. *Beek, F. J. A., Kaatee, R., Beutler, J. J. és mtsai:* Complications during renal artery stent placement for atherosclerotic ostial stenosis. Cardiovasc. Int. Rad., 1997, *20,* 184–190. – 2. *Blum, U., Krumme, B., Flügel, P. és mtsai:* Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprosthesis after unsuccessful balloon angioplasty. N. Engl. J. Med., 1997, *336,* 459–465. – 3. *Boyer, L., Djellouli, N., Viallet, J. F.:* Renal artery stenting. Endovasc. Imp., 1997, *2,* 7–13. – 4. *Dorros, G., Jaff, M., Mathiak, L. és mtsai:* Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. Circul., 1998, *98,* 642–647. – 5. *Dotter, C. T.:* Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. Inv. Radiol., 1969, *4,* 329–332. – 6. *Duda, S. H., Brehme, U., Koenig, C. és mtsai:* Endovascular stent treatment of renovascular disease-update and initial experience with the Palmaz-Corinthian Stent. Endovasc. Udate, 1999, *2,* 1–8. – 7. *Goodman, D. N. F., Saibil, E. A., Kodama, R. T.:* Traumatic intimal tear of the renal artery treated by insertion of Palmaz stent. Cardiovasc. Int. Rad., 1998, *21,* 69–72. – 8. *Harden, P. N., MacLeod, M. J., Rodger, R. S. C. és mtsai:* Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. Lancet, 1997, *349,* 1133–1136. – 9. *Henry, M., Amor, M., Henry, I. és mtsai:* Stent placement in the renal artery: three-year experience with the Palmaz stent. JVIR, 1996, *7,* 343–350. – 10. *Hoffman, O., Carreres, T., Sapoval, M. R. és mtsai:* Ostial renal artery stenosis angioplasty: immediate and mid-term angiographic and clinical results. JVIR, 1998, *9,* 65–73. – 11. *Sierre, S. D., Raynaud, A. C., Carreres, T. és mtsai:* Treatment of recurrent transplant renal artery stenosis with metallic stents. JVIR, 1998, *9,* 639–644. – 12. *Van de Ven P. J. G., Kaatee, R., Beutler, J. J. és mtsai:* Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. Lancet, 1999, *353,* 282–286. – 13. *Verove, C., Bridoux, F., Abou-Ayache, R. és mtsai:* Fibromuscular dysplasia of the allograft renal artery with early postoperative dissection: successful treatment with intravascular stent insertion. Nephrol. Dial. Transpl., 1999, *14,* 1571–1573. – 14. *Xue, F., Bettmann, M. A., Langdon, D. R. és mtsa:* Outcome and cost comparison of percutaneous transluminal renal angioplasty, renal arterial stent placement, and renal arterial bypass grafting. Radiology, 1999, *212,* 378–384.

(Nagy Endre dr., *Szeged,* Korányi fasor 8. 6720)

Virtuális bronchoszkópia: új noninvazív vizsgálati lehetőség a pulmonológiában

Márk Zsuzsa dr.[1], Bajzik Gábor dr.[2], Repa Imre dr.[2] és Strausz János dr.[1]

Pest Megyei Tüdőgyógyintézet, Törökbálint (orvosigazgató: Strausz János dr.)[1]
Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Intézet (igazgató: Repa Imre dr.)[2]

A háromdimenziós digitális radiológiai képalkotó eljárások és a számítógépes háttér fejlődése lehetővé tette az emberi test térbeli modellezését, ezen belül az üreges szervek endoszkópiához hasonló, virtuális megjelenítését. A virtuális bronchoszkópiáról szóló első közlemény 1993-ból származik. A szerzők vizsgálataikhoz olyan betegeket választottak ki, akiknél bronchofiberoszkópia során a trachea, vagy a nagyhörgők szűkületét észlelték. Az érintett szakaszról célzott, vékonyszeletes spirál komputertomográfiás vizsgálat készült. Ezt követően a kapott háromdimenziós adatmátrixból speciális software-ek segítségével hozták létre a virtuális bronchoszkópiás modellt. Közleményükben irodalmi áttekintés mellett 17 eset alapján összefoglalják a virtuális bronchoszkópiával szerzett első tapasztalataikat. Eredményeiket a hagyományos bronchofiberoszkópos adatokkal hasonlították össze és megvizsgálták, hogy a két vizsgálati módszer mennyiben helyettesítheti, illetve egészíti ki egymást a klinikai gyakorlatban.

Kulcsszavak: spirál komputertomográfia, virtuális endoszkópia, bronchofiberoszkópia

Virtual bronchoscopy: a new non-invasive diagnostic method. Virtual reality (3 dimensional modelling of the human body) has developed as a convergence of advancing digital imaging modalities and computer graphics technologies. With this method endoscopic simulations of cavitary organs are feasible. Virtual bronchoscopy was initially described in 1993. The authors selected patient with previously detected stenosis of the trachea or the main bronchi with bronchofiberscop. They performed targeted, thin-slice helical computer tomography of the lesions. These data were transferred to a workstation and the virtual endoscopic models of the airways were generated using dedicated software. Based on cases the authors describe their preliminary experience with the method. The findings were compared with those of bronchofiberscopy. Analyzing these results and the literature the potential clinical applications of virtual bronchoscopy are discussed.

Key words: spiral computer tomography, virtual endoscopy, bronchofiberscopy

A virtuális endoszkópiáról szóló első közlemények az 1990-es évek elején jelentek meg és 1993-ban olvashattunk először virtuális bronchoszkópiáról (VB) (5, 18). Az új vizsgálati módszer létrejöttét a komputertechnika rohamos fejlődése tette lehetővé. A háromdimenziós spirál komputertomográfia (3D CT) adatainak felhasználásával megfelelő software segítségével a számítógép virtuális endoszkópot képet hoz létre, mely hasonló a bronchofiberoszkóp (BF) által nyerhető képhez. A komputer előtt ülve a szakember a tárolt adatokat előhívhatja, módosíthatja, rekonstruálhatja és a kívánalmaknak megfelelően pontosíthatja a kapott képet (10, 25). Egyedülálló információt szolgáltat a légúti szűkület mögötti területről és ábrázolni képes a légutak melletti nyirok- és érképleteket, megkönnyítve ezzel a biopsziás eljárásokat. Sok tekintetben többletinformációt ad a BF-hez képest, de megvannak a saját korlátai is. A VB még fejlesztés alatt áll, az indikációs területek folyamatosan változnak, az alkalmazott technika pedig folyamatosan fejlődik. A vizsgálat bevezetése szinte valamennyi centrumban a kezdeti szakaszban van, melyet a közleményekben szereplő alacsony esetszám is jól tükröz (1, 2, 6–8, 11).

Rövidítések: BF = bronchofiberoszkópia; VB = virtuális bronchoszkópia; CT = komputertomográfia; 3D = háromdimenziós

Közleményünkben Magyarországon elsőként ismertetjük a virtuális bronchoszkópiával szerzett tapasztalatainkat. Eredményeinket a hagyományos BF-adatokkal hasonlítottuk össze és megvizsgáltuk, hogy a két vizsgálati módszer mennyiben helyettesítheti, illetve egészíti ki egymást a klinikai gyakorlatban.

Beteganyag és módszer

17 betegnél (10 férfi és 7 nő) BF-fel igazoltunk tracheavagy nagyhörgőszűkületet. A BF során rögzítettük a szűkület átmérőjét, elhelyezkedését és amennyiben a stenosis a műszer számára átjárható volt, hosszát is. Malignus szűkületek gyanúja esetében citológiai és/vagy szövettani anyagvételre került sor. A betegeknél 2 héten belül mellkasi spirál CT-vizsgálat történt. A felvételek alapján az elváltozások lokalizációjának megfelelően célzott vékonyszeletes spirál CT készült, mely a VB alapjául szolgált. A radiológiai vizsgálatot végző orvos számára a szűkület lokalizációja ismert volt.

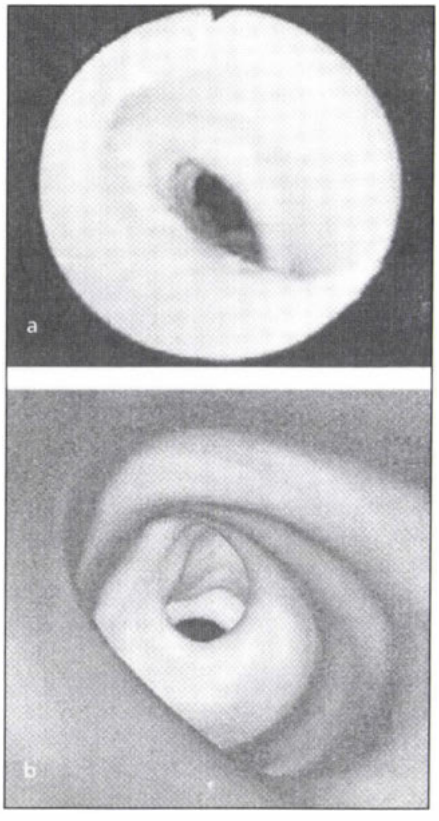
A spirál CT-vizsgálatokat Somatom 4 Plus (Siemens, Erlangen) berendezéssel készítettük. A mérések során a kollimáció 3 mm, az asztalléptetés sebessége 3–4,5 mm/s volt, ami 1–1,5-ös pitchet eredményezett. A nyers adatokból 1 mm-ként készítettünk célzott felvételeket, a

1. táblázat: Malignus szűkületek

	Életkor (év)	Bronchoszkópos lelet	Virtuális bronchoszkópos lelet		Szövettan
			a szűkület hossza (mm)	legkisebb átmérő (mm)	
B. G	69	jobb főhörgő	33	0	adenocarcinoma
Sz. S.	51	jobb felsőlebeny hörgőt elzáró tumor	10,2	0	adenocarcinoma
		jobb főhörgő szűkület	47	15	
L. J.	44	jobb főhörgőt elzáró tumor	33	0	laphámrák
Zs. L.	53	jobb főhörgő	53,2	kisfokú szűkület	adenocarcinoma
		intermedius, felsőlebenyi hörgő szűkület	10	5	
T. G.	57	a főhörgőcarinát és mindkét főhörgőt érintő tumor, a jobb oldal teljesen elzárt	bal: 51,7 jobb: 34,2	5,1 0	laphámrák
Zs. M.	63	jobb főhörgőt elzáró tumor	33	0	laphámrák

vizsgálati mező 100–150 mm, a képmátrix 512 × 512 volt. A síkbeli felbontás mértéke kb. 0,2–0,3 mm.

A légzési műtermékek kiküszöbölésére a vizsgálatokat mély belégzésben végeztük. Egy légvételnyi idő 100–150 mm-es szakasz vizsgálatát tette lehetővé. Az elkészült CT-felvételeket az intézeti hálózaton SUN Ultra 10 számítógépre továbbítottuk, ahol a felületi rekonstrukción alapuló modelleket létrehoztuk a bostoni Harvard Egyetem Brigham and Women's Hospital Surgical Planning Laboratóriumából rendelkezésünkre bocsátott szoftverek segítségével. A bronchusrendszer szegmentációjára az MRX programot, a 3D modellek és a virtuális endoszkópos szimulációk létrehozására a VESA-programot, a különböző mérésekre az eredeti képek és a modellek fúziójára a 3D Slicer programot használtuk.



1/a. ábra: Benignus légcsőszűkület bronchoszkópos képe
1/b. ábra: Benignus légcsőszűkület virtuális endoszkópos képe

Eredmények

Betegeinknél a BF során 11 posztintubációs tracheastenosis és 6 malignus trachea-, ill. főhörgőstenosis igazolódott. A VB valamennyi esetben jól tükrözte az endoszkópos viszonyokat. Az *1–2. táblázat* tartalmazza a mérési adatokat. A trachea és a főhörgő szűkületei esetében a VB pontos adatokat szolgáltatott a szűkület hangszalagtól, illetve főhörgőcarinától való távolságáról, a szűkület hosszáról, a szűkület legkisebb és legnagyobb átmérőjéről.

Öt súlyos malignus és 1 benignus szűkületnél többletinformációt adott a BF-hez képest: az endoszkóp számára nem átjárható szűkületek hosszát és a stenosisok mögötti területet a VB segítségével jól meg lehetett ítélni.

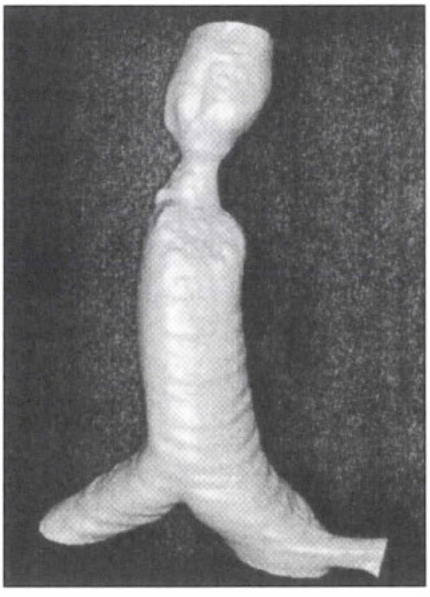
Kisebb hörgők szűkületének hossza VB-vel nem volt megítélhető. A nyálkahártya elváltozásairól, színéről, a capillarisatio mértékéről az alkalmazott technika érdemi információt nem tudott adni.

Megbeszélés

A spirál CT adatainak felhasználásával a digitális 3D modell létrehozása a CT-vizsgálat után történik. „Surface rendering" technikával a kapott modell a légutakban lévő levegő és a légutak belső felszínének határfelületét jeleníti meg, míg „Volume rendering" módszerrel a különböző denzitástartományokhoz eltérő opacitást rendelve a légutakat körülvevő szövetek átlátszóvá tehetők. Utóbbi eljárás az egész 3D adathalmazt egyszerre kezeli, ezért nagyobb teljesítményű számítógépet igényel (9). A létrehozott modell bármikor megtekinthető, utólagos módosítások, pontosítások lehetségesek. A modell későbbiekben a bronchoszkópos beavatkozások alatt mintegy térkép, útmutatóként használható (2, 4, 5). A 3D modell megjelenítésére számos lehetőség van, ezek közül kétféle módszert alkalmaznak: 1. a trachea, ill. a hörgők fala lehet átlátszatlan, így az intrabronchialis elváltozások jól megítélhetők; 2. a légutak falát transzparenssé lehet változtatni, ezzel a módszerrel a trachea, ill. a hörgők melletti képletek láthatóvá válnak (8, 22). A bronchológus a beavatkozás előtt egyszerre láthatja a légutak belsejét és a körülöttük levő tumort, nyirokcsomót, ereket (23).

2. táblázat: Benignus szűkületek

		Bronchoszkópos lelet	Virtuális bronchoszkópos lelet			
	Életkor (év)	lokalizáció	szűkület hossza (mm)	szűkület legkisebb átmérője (mm)	hangszalagtól való távolság (mm)	főhörgő carinától mért távolság (mm)
P. Z.	36	Trachea kp. része	19	4,3	31,8	55
T. M.	24	Trachea kp. része	58	4,7	18,6	
B. F.	57	Trachea felső része	27	7,4	13,7	
G. L.	60	Trachea kp. része	36	6,4		17
P. Cs.	22	Trachea felső része	22	8,1	6,2	
N. J.	66	Trachea kp. része	33	6,1	21,9	
B. J.	73	Trachea felső része	32	13,6	5,7	70
B. I.	78	Trachea felső része	31	3	25,2	
P. S.	50	Trachea felső része	25	1,7	12,6	
S. F.	25	Trachea felső része	22	6,1	27	
T. S.	58	Trachea felső része	33	7,8	4,6	



2. ábra: A trachea és a két főhörgő kezdeti szakaszának 3D rekonstrukciós képe

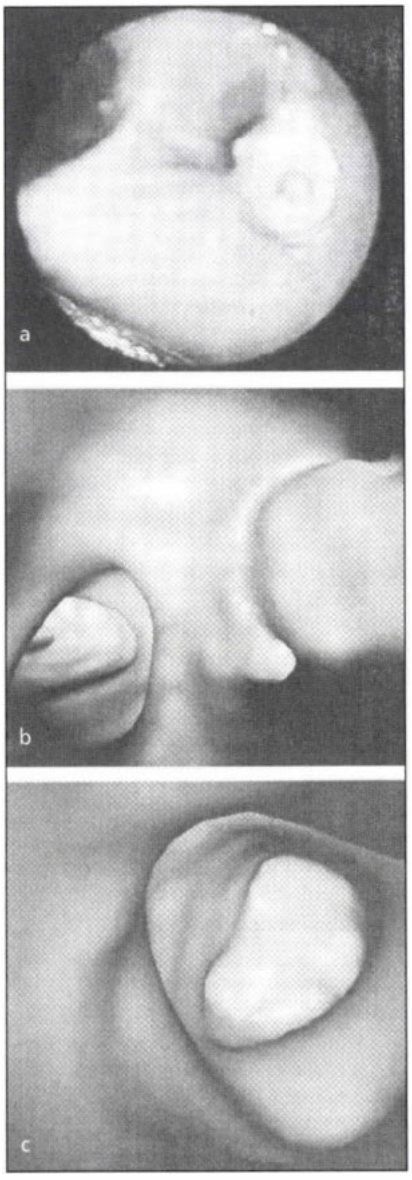
E módszerrel a transbronchialis biopsziák biztonságossága és találati aránya kifejezetten javítható (15).

A VB betekintési iránya tetszés szerint változtatható. A BF-fel vizsgáló, csak craniocaudalis irányban tud mozogni, míg a VB visszafelé is tud tekinteni. Így a stenosisok megítélésében egyedülálló információt adhat: a szűkület pontos helye, hossza, mértéke és a szűkület mögötti terület megítélhető és valamennyi paraméter pontosan megmérhető (3, 11).

Ez a módszer igen nagy segítséget nyújt az intervenciós bronchológiai beavatkozások megtervezésénél: a hörgőtágításnál, lézerkezelésnél, brachytherapiánál, stentbeültetésnél (8, 9, 14).

A VB indikációi

A virtuális bronchoszkópia a trachea- és főhörgőstenosisokról minden más vizsgálati módszernél részletesebb információt ad. A szűkületek helye, pontos hossza, a szűkü-



3/a. ábra: Jobb főhörgőt elzáró malignusdaganat bronchoszkópos felvétele
3/b. ábra: A daganat craniocaudalis virtuális endoszkópos képe
3/c. ábra: A tumor caudocranialis virtuális endoszkópos képe

let mértéke és a mögöttes terület állapota meghatározható, így az intervenciós bronchológiai beavatkozások tervezése egyszerűbbé válik (lézerkezelés, brachytherapia, mechanikus tágítás). Hasonló módon nagy segítséget nyújt a stent-beültetéshez. Segítségével a légúti protézises beteg ellenőrzése megoldható endoszkópos vizsgálat nélkül (3, 8, 11, 14).

A perbronchialis biopsziák találati arányát a VB kifejezetten növeli. A virtuális képet, mintegy térképet követve a bronchológus látja a légutak fala mögötti képleteket (15).

A tüdődaganatok stádiumbeosztása, a műthetőség feltételei pontosabbá válnak, mert a légutak, a tumor, a nyirokcsomókkal és érképletekkel való összefüggése is jobban megítélhetők (6, 18, 23).

A nyelőcsődaganatok kezelésének megtervezésekor mindig eldöntendő a daganat és a légcső viszonya. Előzetes vizsgálati adatok szerint ezt a kérdést a VB megbízhatóan tisztázza (8).

A VB alkalmas a tüdőreszekciós műtétek utáni kontrollvizsgálatokra, követésre, különös tekintettel a hörgőcsonkok és anastomosisok állapotára.

Gyermekek fejlődési rendellenességei (például érleszorítás, hörgőelágazási rendellenességek, szűkületek [tracheomalacia, bronchomalacia?], congenitalis tracheooesophagealis fistula), invazív beavatkozás nélkül is megítélhetők, a módszer első vizsgálatként javasolt.

A tüdőtranszplantált betegek anastomosisainak követésére szintén alkalmasnak látszik a VB (16).

Egyéb alkalmazási területek

A virtuális technika természetesen nemcsak a légutak vizsgálatára alkalmazható, bár a legtöbbet tanulmányozott anatómiai terület a felső- és alsó légutak, valamint a vastagbél.

Az üreges szervekben az anatómiai struktúrák részletesebb tanulmányozását teszi lehetővé. Használják az érrendszer vizsgálatára. Virtuális angiográfia, mielográfia, cisztoszkópia segíthet a diagnózisban. Az orr-fül-gégészeti struktúrák tisztázásához segítséget nyújt az endoszkópos sinusműtétek előtt. A virtuális laringoszkópia segítségével a subglotticus területek is értékelhetővé válnak, így a gégetumorok műtétjénél segít a reszekció kiterjesztésének megtervezésében.

A virtuális kolonoszkópiát javasolják vastagbéltumorok és polypusok szűrővizsgálatára. A pozitív esetek kerülnek csak hagyományos kolonoszkópiás vizsgálatra (10, 17, 20).

A VB hátrányai a BF-fel összehasonlítva

A VB felbontása jelenleg még elmarad a BF felbontása mögött. A CT-vizsgálatot követően készül a képfeldolgozás, így csak a már meglévő adatok állnak rendelkezésre. A VB a nyálkahártya megítélésére jelenleg még nem használható, nem ad információt sem a színről, sem az erezettségről.

A pontos tájékozódást zavarhatja a nagyobb mennyiségű nyák, mely tumorokozta bronchuselzáródást utánozhat. A VB nem dinamikus vizsgálat, így bizonyos mozgás okozta elváltozások (például érpulzáció, tracheakollapszus) nem ítélhetők meg. A VB képalkotó eljárás, tehát anyagvételre alkalmatlan (4, 6, 8, 13, 18, 19, 24).

3. táblázat: A hagyományos bronchoszkópia és a virtuális bronchoszkópia összehasonlítása

	Hagyományos bronchoszkópia	Virtuális bronchoszkópia
Invazivitás	invazív beavatkozás	noninvazív (képalkotás)
Felbontás	kiváló	közepes
Környező képletek vizsgálata	indirekt jelek	direkt (virtuális) megfigyelés
Anyagvétel lehetősége	van	nincs
Nyálkahártya megítélése	lehetséges	nem lehetséges
Légúti szűkületek pontos megítélése	korlátozottan alkalmas	alkalmas
Szűrésre	nem alkalmas	alkalmas
Követésre alkalmas módszer	alkalmas (invazív)	alkalmas (noninvazív)
Vizsgálati időponttól független képrekonstrukció	nem alkalmas	alkalmas

A mozgás okozta műtermék rontja a képminőséget. A technika fejlődésével ezek a problémák várhatóan megoldódnak. A légzési műtermék kivédésére a spirál CT ún. egyszeri mély belégzés technikával történik. Utóbbi kisgyermekeken csak altatásban kivitelezhető (12). A szív mozgása által létrehozott műtermékek már jól kiküszöbölhetők. A VB-vel kis perifériás tumorok elnézhetőek, a perifériásabb területek vizsgálata még további finomításra szorul (21).

A VB és a BF tulajdonságait a *3. táblázat*ban hasonlítottuk össze.

A jövő lehetőségei

A VB egy 3D képalkotó módszer, mely az eszközös beavatkozásokhoz és a beteg követéséhez ad segítséget. Alkalmazásával gyors, pontos diagnózist kaphatunk, csökkenthető a beavatkozás okozta szövődmények gyakorisága. Nem helyettesíti a bronchoszkópiát, de megkönnyítheti annak elvégzését. A multidetektoros scannerek alkalmazásával a vizsgálati idő, így a sugárexpozíció is csökkenthető, a felbontás és a vizsgált régió növelhető. A technika fejlesztésével a perifériás területek is megbízhatóan értékelhetők lesznek. Folyamatos a fejlődés a software-ek területén is, a rekonstrukcióhoz szükséges idő rövidül, kísérletek folynak egyes elváltozások felismerésének automatizálására (falvastagság kijelzése, felületi görbület analízise). A komputer árának csökkenésével, a módszer begyakorlásával, remélhetőleg hamarosan a mindennapok hasznos segítsége lesz.

IRODALOM: 1. *Aristizabal, J. F., Young, K. R., Nath, H.:* Can chest CT decrease the use of preoperative bronchoscopy in evaluation of suspected bronchogenic carcinoma? Chest, 1998, *113*, 1244–1249. – 2. *Becker, H. D.:* Heading into a virtual word. Bronchoscopy at the turn of the century. J. Bronchol., 1999, *6*, 151–152. – 3. *Ferretti, G. R., Knoplioch, J., Bricault, L. és mtsai:* Central airway stenoses: preliminary results of spiral-CT-generated virtual bronchoscopy simulations in 29 patients. Eur. Radiol., 1997, *7*, 854–859. – 4. *Ferretti, G. R., Vining, D. J., Knoplioch, J. és mtsa:* Tracheobronchial tree: three-dimen-

sional spiral CT with bronchoscopic perspective. J. Comput. Assist. Tomogr., 1996, *20*, 777–781. – 5. *Fishman, E. K., Ney, D. R.:* Advanced computer applications in radiology: Clinical applications. Radiographics, 1993, *13*, 463–475. – 6. *Fleiter, T., Merkle, E. M., Aschoff, A. J. és mtsai:* Comparison of real-time virtual and fiberoptic bronchoscopy in patients with bronchial carcinoma: opportunities and limitations. AJR Am. J. Roentgenol., 1997, *169*, 1591–1595. – 7. *Haponik, E. F., Aquino, S. L., Vining, D. J.:* Virtual bronchoscopy. Clin. Chest. Med., 1999, *20*, 201–217. – 8. *Higgins, W. E., Ramaswamy, K., Swift, R. D. és mtsai:* Virtual bronchoscopy for three-dimensional pulmonary image assessment: state of art and future needs. Radiographics, 1998, *18*, 761–778. – 9. *Johnson, P. T., Fischman, E. K., Duckwall, J. R. és mtsai:* Interactive three-dimensional volume rendering of spiral CT data: current applications in the thorax. Radiographics, 1998, *18*, 165–187. – 10. *Jolesz, F. A., Lorensen, W. E., Shinmoto, H. és mtsai:* Interactive virtual endoscopy. AJR Am. J. Roentgenol., 1997, *169*, 1229–1235. – 11. *Kauczor, H. U., Wolcke, B., Fischer, B. és mtsai:* Three-dimensional helical CT of tracheobronchial tree: evaluation of imaging protocols and assessment of suspected stenoses with bronchoscopic correlation. AJR Am. J. Roentgenol., 1996, *167*, 419–424. – 12. *Konen, E., Katz, M., Rozenman, J. és mtsai:* Virtual bronchoscopy in children: Early clinical experience. AJR Am. J. Roentgenol., 1998, *171*, 1699–1702. – 13. *Liewald, F., Lang, G., Fleiter, Th. és mtsai:* Comparison of virtual and fiberoptic bronchoscopy. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1998, *46*, 361–364. – 14. *Massao, D., Miyazawa, T., Mineshita, M.:* Three-dimensional bronchial imaging by spiral computed tomography as applied to tracheobronchial stent placement. J. Bronchol., 1999, *6*, 155–158. – 15. *McAdams, H. P., Goodman, P. C., Kussin, P.:* Virtual bronchoscopy for directing transbronchial needle aspiration of hilar and mediastinal lymph nodes: A pilot study. AJR Am. J. Roentgenol., 1998, *170*, 1361–1364. – 16. *McAdams, H. P., Palmer, S. M., Erasmus, J. J.:* Bronchial anastomotic complications in lung transplant recipients: virtual bronchoscopy for non-invasive assessment. Radiology, 1998, *209*, 689–695. – 17. *Morrin, M. M., Farrell, R. J., Kruskal, J. B. és mtsa:* Virtual colonoscopy: a kinder, gentler colorectal cancer screening test? Lancet, 1999, *354*, 1048–1049. – 18. *Naidich, D. P., Lee, J. J., Garay, S. M. és mtsai:* Comparison of CT and fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of bronchial disease. AJR Am. J. Roentgenol., 1987, *148*, 1–7. – 19. *Rapp-Bernhardt, U., Welte, T., Doehring, W. és mtsai:* Diagnostic potential of virtual bronchoscopy: advantages in comparison with axial CT slices, MRP and mIP? Eur. Radiol., 2000, *10*, 981–988. – 20. *Royster, A. P., Fenlon, H. M., Clarke, P. D. és mtsai:* CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. AJR Am. J. Roentgenol., 1997, *169*, 1237–1242. – 21. *Summers, R. M., Selbie, W. S., Malley, J. D. és mtsai:* Polypoid lesions of airways: early experience with computer-assisted detection by using virtual bronchoscopy and surface curvature. Radiology, 1998, *208*, 331–337. – 22. *Summers, R. M.:* Navigational aids for real-time virtual bronchoscopy. AJR Am. J. Roentgenol., 1997, *168*, 1165–1170. – 23. *Vining, D. J., Ferretti, G., Stelts, D. R. és mtsai:* Mediastinal lymph node mapping using spiral CT and three-dimensional recontructions in patients with lung cancer: preliminary observations. J. Bronchol., 1997, *4*, 18–25. – 24. *Vining, D. J., Liu, K., Choplin, R. H. és mtsa:* Virtual bronchoscopy. Relationships of virtual reality endobronchial simulations to actual bronchoscopis findings. Chest, 1996, *109*, 549–553. – 25. *Vining, D. J.:* Virtual endoscopy: is it reality? Radiology, 1996, *200*, 30–31.

(Strausz János dr., *Törökbálint,* Munkácsy M. u. 70. 2045)

Springer Tudományos Kiadó
KÖNYVAJÁNLATA



Emond-Rowland-Welsby:

Fertőző betegségek képes atlasza

A fertőző betegségek diagnosztikájában és differenciál-diagnosztikájában mind a mai napig különös jelentőséggel bír az inspekció, a sokféle tünet vizuális élménye. A világsikert aratott könyv magyar nyelvű változata szemléletes képek sorozatán keresztül mutatja be a napi gyakorlatban előforduló, valamint néhány ritkább fertőző betegségnek a bőrön és a nyálkahártyán jelentkező tüneteit. Az illusztrációkhoz csatlakozó rövid szövegrészek az egyes kórképek összefoglalását adják (etiopatogenezis, makro- és mikropatológia, tünettan, kórlefolyás, diagnosztika).
A könyv elsősorban orvostanhallgatóknak és szakorvosjelölteknek nyújt segítséget a mucocutan tünetek közötti eligazodásban, a tapasztaltabb orvosokat pedig a ritkább vagy atípusos betegségek felismerésében segíti.
Jelen kötetünket minden olyan kezdő és nem kezdő szakembernek ajánljuk, aki gyógyító munkája során kapcsolatba kerül(het) fertőző betegségekkel.

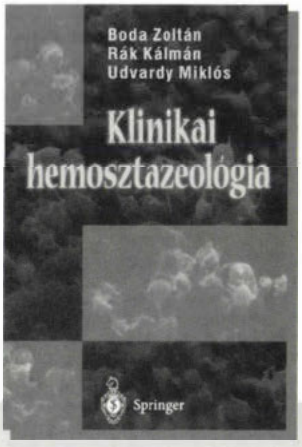
Ár: 9300 Ft
Terjedelem: 440 oldal

Springer Tudományos Kiadó
1088 Bp., Múzeum u. 9. • 1463 Bp., Pf. 857.
Tel.: 266-0958 Fax: 266-4775 • E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ

A nagy érdeklődésre való tekintettel ***újra*** *megjelent a könyv átdolgozott, bővített kiadása.*



A könyv a klinikai haemostaseologia zavarain vezeti végig az olvasót. Rövid, az alapfogalmakat tartalmazó bevezető rész után a thrombosisok osztályozása, majd a thrombosisok és a haemorrhagiák kezelésének tárgyalása következik. Kiemelt részletességgel foglalkozik az intracardialis thrombosisok, a cerebralis thrombosisok, a perifériás artériás érbetegségek, a vénás thrombosisok, a pulmonalis embolia és a diffúz thrombosisok legújabb klinikai vonatkozásaival. A vérzékenységről szóló fejezetben a vasculitisekről, a thrombocytopeniákról és thrombocytopathiákról, a Willebrand-betegségről és a ritka coagulopathiákról kap áttekintést az olvasó.

Haszonnal forgathatják e könyvet hematológusok, kardiológusok és angiológusok, belgyógyászok, valamint más klinikai társszakmák szakemberei is.

Ár: 2500 Ft

Terjedelem: 326 oldal

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Boda–Rák–Udvardy:* **Klinikai hemosztazeológia** című könyvet

..... példányban, 2500 Ft/példány áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget én viselem. Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárlásakor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

SPRINGER TUDOMÁNYOS KONFERENCIA

A Springer Tudományos Kiadó elsősorban belgyógyászok, háziorvosok számára **kredit értékű** konferenciát szervez a *Boda-Rák-Udvardy:* **Klinikai hemosztazeológia** című könyvre építve.
A továbbképzés helye: Kossuth Klub, Budapest VIII. Múzeum u. 7.
Időpontja: 2001 március 30. 13 órától 18 óráig
Regisztrációs díj: 1500 Ft

Regisztráció

Alulírott..... szeretnék részt venni a 2001 március 30-án tartandó **Klinikai hemosztazeológia** című **TUDOMÁNYOS KONFERENCIÁN** 1500 Ft regisztrációs díj ellenében.

Lakcím:.....

Számla címzettje:.....

Dátum:.....

.....
aláírás

Részvételi szándékát kérjük szíveskedjenek 2001. március 23-ig jelezni!

Springer Tudományos Kiadó 1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 266-0958, *fax*: 266-4775. *E-mail*: sprinkia@mail.matav.hu

A savanyúvízű fürdőzéstől a szívkórházig. A Balatonfüredi Állami Kórház (Állami Szívkórház) története

Több mint kettőszázötven éve áll már épület a füredi szénsavas forrás mellett. A gyógyulni vágyók és az egészséget remélők százezrei fordultak már meg e híres balatoni gyógyhelyen.

Az első igazi – bár latin nyelvű – írást a fürdőről Bél Mátyás, a XVIII. század egyik legnagyobb magyar tudósa hagyta reánk, aki 1731-ben járt először a Balaton mellett. Leírását *Lukács Károly* tanulmányából ismerhetjük (11). Itt olvasható először a forrás melletti ház említése, egy fürdő és egy lakóházé, ami a mai kórházunk ősének tekinthető. Nem tévedünk, ha ezen épületek építését az 1720–1730-as évek közé tesszük, mert ezen évekből található a legtöbb levelezés a „savanyúvízre" vonatkozóan (4, 10, 23). Az 1718. március 7-én kelt szerződés szerint Flaskár a Darabos Gergelytől 1702-ben megvásárolt és Arács helység határában, a Savanyúvíznél fekvő másfél holdas nemesi irtásföldet a rajta felépített épülettel, vagyis a „förösztés" céljára emelt házzal együtt adta el Demkovics Miksának. Őt a füredi Savanyúvízre vonatkozó írásokban Tenkovics néven is említik (12). Demkovics özvegye, Grujber Margit 1741. szeptember 11-én megvált az Arács határában lévő teleptől és 1208 rajnai forintért eladta Schuszter József sebész-orvosnak. Ő továbbfejlesztette a maga kis fürdőjét. Végül 7 ház és 23 kád állt a kezelésében. Lécs Ágoston tihanyi apát 1755-ben a savanyúvizet a hozzá tartozó telekkel, a rajta lévő faépületekkel, fürdőházakkal megvette. 1781-ben már 40 ember fürödhetett egyszerre a fürdőházakban.

A savanyúvíz elemzésére kiküldött első hivatalos vizsgáló Crantz Henrik bécsi professzor volt, aki 1773-ban jelentette meg vizsgálatának eredményét: „Tény az, hogy Magyarország büszke lehet arra, hogy birtokában van ez a forrás; kétszer annyi ásványi gázt tartalmaz, mint a víz mennyisége... A víz tekintélyes mennyiségű középsót tartalmaz, amely testféleségnek az a tulajdonsága jól ismert, hogy a gáz – még akkor is, ha közönséges kútvízbe keverjük a középsóoldatot, amely vízben pedig igen kevés a gáztartalom – felfelé menő buborékok formájában kilökődik" (7, 8). A három legrégebbi forrásnak az Őskutat (Állami Szívkórház alatti fürdőforrás), a Kossuth Lajos-forrást (ivókút) és a Savós forrást tekintjük. II. József 1784. január 18-i rendelete szabályozta a savanyúvíz fogyasztását *(1. ábra)*. Helyben ingyen lehetett fogyasztani, aki elvitte, annak fizetnie kellett érte. Lepecsételt palackokban hozták forgalomba a savanyúvizet „Fons Acidularum Füredíensis" körirattal (10, 12). 1785-ben rendelkeztek a fürdőorvos kinevezéséről és kiadták a „Füredi savanyúvíz források szabályai"-t. Elsőként *Oesterreicher Manes Józsefet* nevezték ki fürdőorvosnak és megszabták kötelességeit és jogait. Oesterreicher tervei alapján 1795-ben felállították a faluban, a Thurszky-féle házban a szegények kórházát. Oesterreicher előállította a „Sal mirabilis nativus hungaricus" elnevezésű hashajtót, a csodatevő magyar sót, és ezzel is emelkedett a tekintélye. A gyógyítási módjai elsősorban a gyógyvíz hatására és a fürdők használatára terjedtek ki. Érdemeiért a lipcsei és jénai orvosi társaságok is tagjai közé választották. Oesterreicher után *Wurm, Ries* és *Petrovits* nevű orvosok következtek egymás után. Wurm érdeme, hogy írt a füredi savanyúvíz használatáról és arra is felhívta a figyelmet, hogy a víz mértéktelen fogyasztása megzavarja a rendes életvitelt. Őt követte *Ries János*, majd a következő orvos *Petrovits Máté*, aki Adler Petrovitsnak írta a nevét. Ő is kifejtett irodalmi működést, elemezte a füredi ásványvíz tulajdonságait és leírta azokat a betegségeket, amelyek ellen hatékonyan alkalmazható: „Eigenschaften des füreder Mineralwassers in Ungarn" címmel (14).

1835-ben a rendi káptalan elhatározta, hogy épüljön egy új fürdőház, ahol a fürdőket már gőz melegíti. 1836-ban elkészült az új, kétemeletes fürdőház, amelyben a 46 lakószobán kívül 9 fürdőszoba is létesült. Az új, szép, kétemeletes „díszlak"-nak nevezett építmény, mely ma is az Állami Szívkórház legszebb déli része – 1869-ben épült. 1872-ben még fokozták a kényelmet azzal, hogy összekötötték a Klotild- és az Erzsébet-udvart, így biztosítva a közvetlen átjárást a fürdőkhöz *(2. ábra)*.

1839-től nyomtatásban kiadták a fürdővendégek névsorát. A vendégek száma 1836-tól 1000 és 2000 között volt. Az 1840-es években az apátság 140, a magánházak 160 szobája várta a fürdőtelepen a vendégeket. Balatonfüred



1. ábra: Kossuth Lajos-forrás, korábban Ferenc József forrás



2. ábra: Erzsébet-udvar és Tibor-fürdő. Jelenleg az Állami Szívkórház déli homlokzata és fizioterápiás részlege

a reformkorban a reformkori értelmiség és a politikai vezető réteg kedvenc találkozóhelyévé vált.

Orzovenszky Károly, 1853-tól 1876-ban bekövetkezett haláláig volt a fürdő orvosa. Ő vezette be a savókúrát. A savanyúvizet juhok tejéből nyert savóval keverte, gümőkóros, valamint rheumás betegek kezelésére használta. Legismertebb a „Balatonfüred és gyógyhatása" című könyve, ami 1863-ban jelent meg. Ez az akkori település helyi viszonyainak pontos leírását mutatja (13).

Huray István fürdőorvos idejében működött Füreden Mangold Henrik, a Horváth-ház tulajdonosa, aki 1875-ben a „kumys" gyógymódot javasolta: „juhsavó helyett a kancatejből készített kumisszal próbálkozott, főleg görvélykóros pácienseknél." 1863-ban németül megjelent könyve „Der Kurort Balatonfüred am Plattensee" népszerűsítette Balatonfüredet. Mangold Henrik életrajza később az *Orvosi Hetilap*ban is megjelent (15).

Az új pannonhalmi főapát, Hajdú Tibor 1912-ben kezdte el a fürdő nagy épületének korszerűsítését. A két épület egyesítéséből alakult ki az új, különleges berendezésű szanatórium. Az Erzsébet-udvar és a gépház között épült a hatalmas, 72 fülkére osztott új fürdőház. Ezenkívül 100 m hosszú, két emelet magas palota épült, 171 szobával. Az új, szénsavas fürdőben pedig 68 kabin készült.

1912-től *Schmidt Ferenc* a szanatórium igazgatója, aki a korábban Mangold Henrik által kifejlesztett szőlőgyógymódot alkalmazza betegei körében. Hosszú tényke-dése alatt számos könyvet publikált: „A Balaton gyógytényezői", „A szív- és vérkeringés zavarai" és „Idült szívelégtelenség" címmel. Sok híres beteget kezelt a világ számos tájáról. Az ő idejéből származik a mondás: „Balatonfüred a szívbetegek Mekkája." (23).

Az I. világháború alatt a szanatórium hadikórház volt, majd a II. világháború után két évig nagyobb részben sebesült katonák gyógyítására szolgált. 1948-tól kezdve ismét a Benedek-rend tulajdonába került. 1949. október 1-jével az Egészségügyi Minisztérium kezelésébe vette a szanatóriumot.

Az 1949-ben megalakult Állami Kórház első igazgató főorvosa *Gruber Zoltán* volt, aki nagy erőfeszítéseket tett a betegellátás feltételeinek megteremtésére. Ebben az időben Balatonfüred egyik legfontosabb gyógytényezője a természetes szénsavas fürdő. A vízből a bőrön keresztül felszívódó szénsav, valamint a víz felett összegyűlő szénsavgázok belélegzése a gyógyvíz fizikai tulajdonságaival összhangban (hőmérséklet, nyomás) fokozza a belső szervek vérellátását és javítja a vérkeringést. A kórház által működtetett öt kút: Lobogó, Savós, Falmelletti, Lóczy, valamint az Őskút biztosította a fürdő gyógyvizét, míg a városi kezelésben lévő Kossuth-kút a kórház előtt, ivókútként üzemelt. A fürdőhely földrajzi fekvése és szénsavas vizének kémiai összetétele, valamint fizikai jellemzőinek gyógyító hatásánál fogva, vonzotta a gyógyulni vágyókat és jelentős szerepet játszott a II. világháborút követően Füred gyógy-idegenforgalmának fejlődésében (16).

1955-től *Debrőczi Tibor* vezeti az intézményt. Ekkor a 136 ágyas intézet berendezése szállodaszerű volt és nem rendelkezett modern gyógyászati eszközökkel. Így például nem volt röntgenberendezése, de még laboratóriuma sem. Alkalmazottainak létszáma 137, ebből 7 orvos, az éves ápolási napok száma pedig 8545. A kórház épületei elavultságuk miatt már az 50-es évek második felére felújításra szorultak. A kisebb átalakítással kezdődő munkálatok azonban teljes rekonstrukcióhoz vezettek. 1962-től 1965-ig teljesen felújították a gyógyfürdő épületét és összes belső felszerelését. A főépület rekonstrukciójával egyidőben az új források bekötése enyhítette a település vízellátási gondjait. Az elhelyezhető betegek száma jelentősen megnőtt. A kórházi ágyszám növekedésével párhuzamosan bővült és modernizálódott a kórház műszerállománya. 1962-ben itt helyezték üzembe Magyarországon az első magyar gyártmányú radiocirkulográfot. A kórház 1965-re önálló kémiai röntgen- és EKG-laboratóriummal, valamint a fiziko- és hidroterápia mellett fogászati, szemészeti és nőgyógyászati rendeléssel is rendelkezett. Debrőczi érdeme, hogy munkatársaival megszervezte Magyarországon az első kardiológiai rehabilitációs központot. A fizikai terhelés korszerű elvének alkalmazásával bevezette a klinikai rehabilitáció komplex módszerét. 1957-ben újjászervezte a háború alatt szünetelő Balatonfüredi orvosgyűléseket, amelyek azóta is minden évben megrendezésre kerülnek. A kórház 20 éves jubileumi évkönyvében foglalta össze a „Szív- és keringési betegek intézeti rehabilitációjának lehetőségei és eredményei" címen munkatársaival kialakított módszereit (9). Munkatársai közül kiemelendő Horváth Mihály címzetes, egyetemi tanár, aki az orvostudományok doktora címet is elnyerte. Érdeme az intézetben a kardiológiai izotóp- és laboratóriumi módszerek bevezetése és alkalmazása. Ugyanebben az időben dolgozott Füreden Antalóczy Zoltán, aki az orvostudományok doktora és később a Hajnal Imre Tudományegyetem tanszékvezető egyetemi tanára. Több könyvet publikált az elektrokardiográfiáról és a kardiológiáról (1–3).

Az 1975-ben elhunyt Debrőczi Tibor utódjául *Böszörményi Ernő* címzetes egyetemi tanárt, az orvostudományok kandidátusát nevezték ki. Igazgatósága idejében sikerült a kórház műszerparkját olyan mértékben fejleszteni, hogy a saját szakterületén az ország egyik legjobban felszerelt intézetévé vált. Az 1980-as években a kardiológiai rehabilitáció egyetlen önálló hazai intézményeként 15 betegosztályon, 95–100%-os kihasználtsággal működött. Igazgatása alatt indul a két új szárny, az A és B pavilon „beüzemelése", és ekkor már évi 10–12 ezer beteget kezelnek az intézetben. Mind a hazai, mind a nemzetközi fórumokon ápolja és növeli az intézet szakmai tekintélyét. Klinikai és tudományos tevékenységét „A szív- és érbetegek kardiológiai rehabilitációja" című könyve is fémjelzi (6). Az ő meghívására kerül az intézetbe Buzási György az orvos-

tudományok kandidátusa, aki az ultrahangos szívvizsgálatokat szervezi meg és 1979-től Veress Gábor, aki a klinikai szív-elektrofiziológiai laboratórium megteremtésével az invazív katéteres kardiológiai vizsgálatokat indítja el. 1991-től *Tahy Ádám*, az orvostudományok kandidátusa az intézet főigazgatója. Az intézetben kialakult rehabilitációs tevékenységet fejleszti tovább.

1996. január 1-jétől *Veress Gábor* egyetemi magántanár, az orvostudományok kandidátusa az intézet főigazgató főorvosa. Erőteljesen támogatja a kardiológiai rehabilitáció ügyét és erre nemzetközi fórumot is teremt, mint az Európai Kardiológiai Társaság Kardiológiai Rehabilitáció és Terhelésélettani Munkabizottság Nucleusának tagja. Az intézeti komprehenzív kardiológiai rehabilitáció jelentőségének hangsúlyozása mellett (14,18,19) kutatásai a szív ritmuszavarai és pacemaker-terápia felé irányulnak (20–22). A klinikai szív-elektrofiziológiai vizsgálatok mellett 1991-ben indítja az intézetben a pacemaker-implantációt, majd 1999-ben munkatársaival a speciális ritmuszavarok kezelésére a katéteres radiofrekvenciás ablációt és végül a balszívfél-katéterezéssel történő koronarográfiát. Számos kitűnő kollégája és segítő társa közül tudományos tevékenységéért kiemelendő *Berényi István*, aki 1997-ben „A kardiológiai betegek rehabilitációja" című értekezésével védte meg PhD. fokozatát (5).

A balatonfüredi Állami Szívkórház szakmai profilja menet közben alakult ki. Eleinte csak utókezelési célt szolgált a szív- és keringési betegek számára. Később, mivel hazánkban is – mint a világon mindenütt – a szív- és keringési betegek száma növekvő tendenciát mutatott, és egyre több, élete derekán megbetegedett ember került rokkant állományba, szükséges volt, hogy egy korszerű kardiológiai rehabilitációs központ létesüljön, amely tudományos felkészültséggel, megfelelő berendezéssel és eszközökkel biztosítja a szívbetegek számára a szorosan vett kórházi kezelés után az átmenetet a rendes élet- és munkakörülményekhez való visszatéréshez.

A balatonfüredi Állami Szívkórház az évek során e cél érdekében korszerű kardiológiai rehabilitációs központtá alakult, és biztosítja az egész országból ide kerülő szív- és keringési betegségben szenvedő emberek számára – természeti adottságai, a korszerű felszerelés és a szakszerű rehabilitációs munka révén – a maximális lehetőséget arra, hogy minél többen térhessenek vissza az alkotó életbe.

Az intézet korszerű gyógymódja a többirányú, komplex terheléses vizsgálatok alapján indított komprehenzív rehabilitációs kúra. Az intézet személyi és tárgyi feltételei, a korszerű kardiológiai és belgyógyászati diagnosztikát és a rehabilitációs eljárások alkalmazását biztosítja. A heveny szívbetegek részére, elsősorban a szívizom-infarktust elszenvedett betegek számára intenzív coronaria-egység áll rendelkezésre. A rehabilitációs kúrához az intézet saját uszodával is rendelkezik, és több tornatermében lehetőség nyílik az orvosi előírásnak megfelelő gyógytorna alkalmazására. A társszakmákban konzultánsok is elérhetők és saját fogorvos látja el az átlagban három hétig itt-tartózkodó betegek ezirányú igényét.

A betegek szakképzett gyógytornászok felügyelete mellett úszással vagy vízben történő tornával is növelhetik teljesítő képességüket. A jól felszerelt tornatermekben külön a szívbetegek számára kidolgozott módszerek és rendszer szerint folyik a gyógytorna, és lehetőség nyílik a fizikoterápia minden formájának alkalmazására is; speciális hidroterápia, víz alatti masszázs, gyógymasszázs és elektroterápia is rendelkezésre áll.

Az 1970–1980-as években a korszerű intenzív osztály – ami a környéket is ellátja – kialakulása mellett a kardiológiai diagnosztika fejlődése figyelhető meg az intézetben. A cardiopulmonalis laboratórium az ország egyik legjobban felszerelt ergometriás és spiroergometriás rendszereivel teszi lehetővé a szív- és tüdő teherbíró képességének és funkcionális kapacitásának megítélését. A noninvazív kardiológiai vizsgálatok teljes arzenáljának alkalmazása után meghonosodnak a 80–90-es években az invazív kardiológiai eljárások. 1981-ben megépül egy korszerű, már invazív beavatkozásokat is biztosító klinikai szív-elektrofiziológiai laboratórium a veszélyes szívritmuszavarok tanulmányozására. Ez a laboratórium az alapja a későbbi években történt invazív kardiológiai tevékenység fejlesztésének.

1991-től beindul a definitív pacemaker-implantáció és évi 160–180 készülék beültetésével az új füredi pacemaker-centrum Veszprém és Fejér megye betegeit is ellátja. 1999-től megkezdődnek az automata internal kardioverter-defibrillátor beültetések is, amelyek súlyos, életveszélyes ritmuszavarban szenvedő betegeken a hirtelen halál kivédését szolgálják. Ugyancsak ez évben elindul a speciális ritmuszavarok megszüntetésére a katéterelektródán keresztül történő radiofrekvenciás abláció. Jelentős előrelépés az intézet életében a balszívfél-katéterezéssel történő koronarográfiák bevezetése. Eképpen az ezredfordulóra kialakult, polgárjogot nyert és eredményesen működik az ország 8. hemodinamikai centruma Balatonfüreden.

Jelenleg 2000-ben, az intézet 429 ággyal működik: 393 ágy országos feladatként a kardiológiai rehabilitációt, míg a 36 ágyas kardiológiai belosztály az aktív kardiológiai betegellátást szolgálja. A 393 ágy – a struktúra szerint – 6 osztályra tagozódik. Jelenleg 29 orvos, 22 felsőfokú diplomás, 7 gyógytornász, 4 dietetikus, 1 pszichológus, 103 ápolónő és 59 asszisztens dolgozik az intézetben.

Az intézet 13 szakambulanciával (belgyógyászat, kardiológia, kardiológiai rehabilitáció, pacemaker, echokardiográfia, hasi ultrahang, EKG, terheléses EKG- és spiroergometria, Holter, angiológia, fizikó- és mozgásterápia, izotópdiagnosztika, fogászat, általános röntgen, kémiai laboratórium) vesz részt a területi járóbeteg-szakellátásban.

Az intézetben évtizedek óta folyik nyári medikus-oktatás és posztgraduális orvosképzés. 1996-ban az intézet elnyeri az Oktatókórház címet. Szerteágazó szívgyógyászati, klinikai, tudományos oktató tevékenységéért 1997-ben az intézet neve hivatalosan Állami Kórházról Állami Szívkórházra változik.

Az intézetnek saját alapítványa van, a Balatonfüredi Szívkórház Alapítvány néven. Öt éve működik a Szívpénztár, ami kedvező fizetési konstrukcióval segíti a betegek kórházunkba való kerülését. Az informatikai hálózat 2000-re jószerével az egész intézetre kiterjed. Az intézettel kapcsolatos információk megtalálhatók a kórház honlapján *(http://www.bfkor.hu)*, ezenkívül nemzetközi információk az European Society of Cardiology WEB oldalain *(http://www.escardio.org)*, valamint a The Heart című újságban *(http://www.theheart.org)* olvashatók az interneten.

Jövőkép és tervek

Magyarországon a szív- és keringési betegséggel kapcsolatos szomorú morbiditási és mortalitási adatok indokolják, hogy az évezredfordulón és az után is, működjenek olyan intézetek és osztályok, amelyeknek feladata a szívbetegek komprehenzív rehabilitációja. A hosszú évek során e téren összegyűjtött és gondosan kiértékelt tényeken bizonyuló adatok (evidence based medicine) igazolták, hogy a komplex kardiológiai rehabilitáció javítja a betegek túlélési esélyeit, csökkenti az arterioscleroticus folyamat progresszióját és javítja a betegek életminőségét és a társadalomba visszailleszkedését.

A balatonfüredi Állami Szívkórház fő feladata a jövőben is a szív- és keringési betegségben szenvedő betegek rehabilitációja kell hogy legyen. Az intézet alkalmas arra, hogy az akut szívinfarktust elszenvedett és műtött szívbetegek rehabilitációját elvégezze, és az érvényes jelenlegi beutalási rend megfelelő indikációi alapján, a krónikus szívbetegek gyógykezelésére is lehetőséget nyújt.

Az intézetben felhalmozódott tudás és műszeres diagnosztika, lehetővé teszi, hogy a szív- és keringési betegségben szenvedő betegeken elvégezzük a munka teherbíróképesség megállapítását, illetve növeljük azt olyan mértékben, ami mind a betegeknek, mind a társadalomnak egyaránt hasznos.

A noninvazív kardiológiai vizsgálatok mellett fokozatosan bevezetett és alkalmazott intracardialis invazív vizsgálatok és gyógymódok lehetővé teszik, hogy a területi szívbeteg-ellátásban egyre szélesebb körben részt vegyünk, illetve azt a jövőben a szívbetegek rehabilitációjával párhuzamosan és színvonalasan továbbfejlesszük.

IRODALOM: 1. *Antalóczy Z.:* A szív elektromos működésének vizsgálata: elektrocardiographia. Medicina, Budapest, 1972. – 2. *Antalóczy Z.:* Myocardialis infarctus. Medicina, Budapest, 1978. – 3. *Antalóczy Z.:* Szív- és érbetegségekről mindenkinek. Medicina, Budapest, 1987. – 4. *Bálint Nagy I.:* Hogyan keletkezett Balatonfüred? Orv. Hetil., 1930, *27,* 690–692. – 5. *Berényi I.:* Prognózis és rizikó stratificatio myocardialis infarctus után. Doktori (PhD) értekezés. Balatonfüred–Debrecen, 1997. – 6. *Böszörményi E., Endersz F., Hoffmann A.:* Szív- és érbetegek rehabilitációja. Petőfi Nyomda, Balatonfüred–Budapest, 1983. – 7. *Cranz, H.:* Gesundbrunne der Österr. Monarchie, Wien. 1777. – 8. *Cranz, H.:* Analyses thermarum herculainarum Daciaie Traiaini celebriorumque Hungariae... Viennae, 1773. – 9. *Debrőczi T.:* A balatonfüredi Állami Kórház 20 éve (1949–1969). Balatonfüred, 1969. – 10. *Horváth B.:* A Füredi–Savanyúvíz s Balaton környéke. Magyar-Óvár. 1848. – 11. *Lukács K.:* A Balatonvidék földrajza kétszáz év előtt. Bél Mátyás „Notitia Comitatuum Veszprimienses Sinighiensis et Szaladiensis". A Magyar Biológiai Kutatóintézet Munkái. Tihany, 1943, *15,* 270–271. – 12. *Madarász L., Lichneckert A.:* Balatonfüred és Balatonarács története. Veszprém, 1999. – 13. *Orzovenszky K.:* Balatonfüred és gyógyhatása. Pest. 1863. – 14. *Perk, J., Veress, G.:* Cardiac rehabilitation: applying exercise physiology in clinical practice. Eur. J. Appl. Physiol., 2000, *83,* 457– 482. – 15. *Petrovich, M.:* Eigenschaften des Füreder Mineralwasser in Ungarn und Krankheiten im werchen dieses Heilsam ist. Ofen, 1814. – 16. *Szállási Á.:* Mangold Henrik. Orv. Hetil., 1979, *120,* 473–475. – 17. *Vámossy Z.:* Fürdőügyünk új korszakának alapkövei. Balaton, 1952. – 18. *Veress G., Hoffmann A., Berényi I. és mtsai:* A kardiológiai rehabilitáció irányelvei. Orvosképzés, 1998, *73,* 131–138. – 19. *Veress G., Berényi I.:* A kardiológiai rehabilitáció főbb szempontjai 1998-ban. Orvosképzés, 1998, *73,* 360–364. – 20. *Veress G.:* Pitvarkamrai ingerület-vezetési zavarok elektrofiziológiája és diagnosztikája. Magy. Belorv. Arch., 1994, *47,* 77–84. – 21. *Veress G., Bujáky Cs.:* A hatékony és költségkímélő definitív PM-therápia korszerű indikációi. Cardiol. Hung., 1999, *28,* 19–24. – 22. *Veress G.:* Definitív pacemaker-terápia a 20. század végén. Orvosképzés, 1999, *74,* 161–165. – 23. *Zákonyi F.:* Balatonfüred. Városi Tanács, Balatonfüred, 1988.

Veress Gábor dr.

SPRINGER TUDOMÁNYOS KIADÓ KÖNYVAJÁNLATA

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

A hörgők endoszkópos vizsgálatát nemcsak pulmonológusok, hanem gyermekgyógyászok, fül-orr-gégészek, aneszteziológusok, mellkassebészek is végzik. E könyv hazánkban évtizedes hiányt pótol. Megírását gyakorlati szempontok vezérelték, főbb fejezetei: indikáció-kontraindikáció és kompetencia, valamint a diagnosztikus és terápiás beavatkozások technikájának és várható eredményességének részletes elemzése.
A könyv igen hasznos a tüdőgyógyászok, gyermekgyógyászok, fül-orr-gégészek, aneszteziológusok és sebészek számára.

Terjedelem: 157 oldal

Ár: **980.- Ft**

Springer Tudományos Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

Springer

KÖSZÖNTŐ

Prof. Dr. Balogh Ferenc 85 éves

Balogh Ferenc 1916-ban, Sajószentpéteren született földműves család tizenharmadik gyermekeként. 1935-ben érettségizett Miskolcon és azonnal felvételt nyert a Pázmány Péter Tudományegyetem orvosi fakultására. 1941-ben avatták orvosdoktorrá. 1938-tól diákkörösként, majd demonstrátorként és gyakornokként az I. Kórbonctani Intézetben munkálkodott, ezek az évek meghatározóvá váltak klinikai tevékenységei során is.

1942 szeptemberétől 1963-ig dolgozott a budapesti Urológiai Klinikán. A háború alatt 48 hónapig katonai szolgálatot teljesített. 1963-ban mint a klinika docensét a pécsi Orvosi Egyetem Urológiai Klinikájának élére nevezték ki, ahol 1974-ig volt az Urológiai Klinika professzora. 1974-ben ismét Budapestre került, a budapesti Urológiai Klinikát vezette 1986-ig, nyugdíjazásáig.

Balogh professzor széles körű klinikai tudományos tevékenységet fejtett ki, mintegy 400 dolgozatot írt és 350 tudományos előadást tartott, könyveinek száma 13. 1955-ben kandidátusi, 1963-ban doktori fokozatot szerzett. Különösen az urológiai daganatok érdekelték, ezzel nem kevés tanítványát „fertőzte meg", de az ő idejében indult be a klinikán a nefrológia és a művesekezelés is. Számos műtéti és diagnosztikai eljárást vezetett be.

Aktív volt a graduális és posztgraduális képzésben. A „Gyakorló orvos urológiája" című könyve négy kiadást élt meg. Könyveivel Akadémiai Nívó-díjat és Akadémiai Nagydíjat nyert el. Volt az Urológus Társaság főtitkára, elnöke, az Országos Urológiai Intézet igazgatója, az Urológiai Szakmai Kollégium elnöke. Tagja volt az TMB és számos más akadémiai bizottságnak is. 1974-ben alapította meg az Urológiai és Nefrológiai Szemle című lapot. Tagja az Angol Királyi Társaságnak, a Purkinje Társaságnak, a Francia, Bolgár, Osztrák, Lengyel, Szlovák, Csehszlovák Urológus Társaságnak. A Német Urológus Társaság levelező tagja és az Európai Urológus Társaság alapító tagja. Krompecher, Illyés, Semmelweis, Babics-emlékérem tulajdonosa. 2000-ben az egyetem Emeritus Professzori címmel, az egészségügyi miniszter 85. születésnapjára Pro Sanitate emlékéremmel jutalmazta. 1969-ben „kiváló orvos" lett, 1986-ban a „munkaérdem érem" arany fokozatát kapta és számos más kitüntetés tulajdonosa.

Nekünk, a tanítványoknak példakép hihetetlen szorgalma, becsvágya, tenni akarása, fáradhatatlansága. Felelősséget érzett a klinika minden betegéért. A fényes szellők vivő erejét kihasználva a magyar urológiát a nemzetközi urológia vérkeringésébe vitte, tanítványai közül többen professzorok, sokan főorvosok lettek.

15 éve vonult nyugdíjba, de a magyar urológia tudományos eseményein ma is mindig részt vesz. Délelőttönként ma is minden nap bejár a klinikára. Csendes, szerény visszavonultságával teszi magát szeretetté, megbecsültté a mai napig is.

Mindnyájunk nevében Isten éltesse Balogh professzort és még hosszú évekig adjon neki jó egészséget.

Romics Imre dr.

A nemzetközi színvonalú hazai klinikai-farmakológiai kutatás feltételeinek javítására, infrastruktúrális hátterének biztosítására az EGIS Gyógyszergyár Rt. létrehozta az EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítványt.

Az EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítvány ismételten pályázatot ír ki az Alapítvány forrásaiból történő támogatások elnyerésére

A pályázat feltételei:

Pályázhatnak azon klinikai-farmakológiai kutatásokkal és fejlesztésekkel foglalkozó, humán I–III. és bioekvivalencia, esetleg Fázis IV. vizsgálatokat végző kutatóhelyek és egészségügyi intézmények, melyek klinikai kutatásaik során vállalják az OGYI által előírt, nemzetközileg elfogadott GCP feltételrendszer kialakítását. Az Alapítvány ezen feltételek kialakítását elősegítő beszerzésekhez általában 500 000 Ft-ig nagyobb beruházásokhoz kivételes esetekben nagasabb összegben résztámogatóként kíván hozzájárulni. Előnyben részesítjük azokat, akik a korábbi években támogatást nem nyertek, valamint a központi idegrendszer és a kardiovaszkuláris hatásterületen tevékenykedő intézmények infrastruktúrális igényeit.

Az Alapítvány működési költségeket, alkalmazott státuszokat, utazásokat, kongresszusi részvételeket, egyéni vállalkozásokat nem támogat.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- a pályázó nevét, intézménye címét, telefonszámát
- az intézmény vagy a munkacsoport tevékenységi körét
- utalást arra, hogy a pályázó vagy munkacsoportja korábban nyújtott-e be pályázatot az Alapítványhoz, és nyert-e már támogatást
- a kívánt beruházás vagy műszer megnevezését, felhasználási területét, értékét egy hónapnál nem régebbi árajánlat formájában a beszerzési forrás megjelölésével
- a projekt leírását, melyhez a támogatást kérik (max. 2 oldal)
- a projekt megvalósításának és felhasználásának tervét (max. 2 oldal)

A pályázat benyújtásának határideje: 2001. június 15.

EGIS Gyógyszergyár Rt., Kutatásszervezési és ellenőrzési osztály, 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

A borítékon kérjük megjelölni: „EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítvány"

A pályázatok elbírálásáról, a támogatás mértékéről az Alapítvány kuratóriuma dönt, a pályázókat 2001. augusztus 10-ig írásban értesítjük. A pályázattal kapcsolatos további felvilágosításért a fenti címen Benkőné dr. Márkus Saroltánál, a kuratórium titkáránál lehet írásban érdeklődni, illetve a 265-5535-ös telefonszámon

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Agyi regionális térfogatrendellenességek és hosszú távú kognitív következmények koraszülöttekben. Peterson, B. S. és mtsai (Yale Child Study Center, 230 S. Frontage Rd., New Haven, CT 06520, USA): JAMA, 2000, *284*, 1939–1947.

Az Egyesült Államokban jelenleg az összes élveszülettek 1,5%-a 1500 g alatti születési súlyú. Bár a túlélési arány 85%, de 12–32% a major idegrendszeri fejlődési hendikep, ami egyre jelentősebb közegészségügyi gond. A koraszülöttekben gyakoriak a súlyos kognitív és nevelési nehézségek még akkor is, ha az újszülöttidőszak szövődménymentes volt. Az IQ score közel 1 SD (15 pont)-vel a populációs átlag alatti és ezeknek a gyerekeknek több mint a fele igényel az iskolában speciális segítséget.

Ma már életképesek a 24 hetes foetusok is. Ekkor az agyszövet az agykamrák körül egy vékony kagylót képez és gyakorlatilag az összes cortikalis és subcortikalis struktúra kifejlődött már. A bekövetkező fiziológiai stressz súlyosan megakasztja azokat az érési folyamatokat, ami ennek a szerkezetnek az alapja. A stressz hatása a behatás helyétől és az inzultus természetétől és idejétől függ. Ha a megszületéssel járó stressz a harmadik trimeszter elején, vagy előtte hat, akkor régiónként jellegzetes érési zavarok keletkeznek. A bekövetkező agyszerkezeti rendellenességek hozzájárulnak a koraszülött gyerekek hosszú távú kognitív deficitjéhez.

25 volt koraszülött nyolcéves gyermek és 35 időre született kontrollgyerek regionális agytérfogatát mérték MR képalkotó vizsgálattal. Azt feltételezték, hogy a koraszülöttek agytérfogata szignifikánsan különbözik az időre született kontrollokétól és hogy ezek a rendellenességek helyi jellegzetességeket mutatnak. Vizsgálták a kapcsolatot a regionális agytérfogat és a kognitív tulajdonságok mérései között, mert azt feltételezték, hogy az agytérfogat rendellenességei a gyermekek hosszú távú kognitív deficitjével társulnak. Végül vizsgálták a kapcsolatot a regionális agytérfogat és a perinatalis rizikófaktorok között a koraszülött kohorszban.

A volt koraszülött résztvevők nyolcéves korukban fejlődésneurológiai vizsgálaton estek át (IQ, vizuomotor funkció, pszichiátriai kórisme, viselkedési problémák, neurológiai vizsgálat).

A koraszülöttek IQ-ja a várakozásnak megfelelően szignifikánsan alacsonyabb volt. A szülők adatai szerint a koraszülöttek az időre születettekhez képest visszahúzódóak, aggresszívek és a gondolkozási folyamataik zavartak. A koraszülöttek szignifikánsan különböztek az időre születettektől a regionális agytérfogataikban. A koraszülöttek kisebb agyában a vizsgált struktúrák kisebbek, de nem arányosan és ez nem írható agyvérzés rovására, hanem a koraszülöttséggel függhet össze. Igazolódott az a feltételezés, mely szerint az össz-IQ, a performansz és verbális IQ a redukált regionális térfogattal összefüggést mutat, legszorosabban és következetesen a szenzomotoros és középső temporalis agyi régióval.

Ez az első kvantitatív MRI tanulmány a volt koraszülöttek agyi regionális térfogatainak hosszú távú vizsgálattal nyert állapotáról és az első, amely leírja, hogy a kognitív funkciók és az agy fejlődésének morfológiai zavarai között ebben a klinikai populációban szignifikáns kapcsolatok vannak. Nyolcéves korban a volt koraszülöttek agyi regionális térfogatai szignifikánsan kisebbek az időre születettekéinél. Az abnormalitások központja a szenzomotoros régió, de magában foglalja a szomszédos praemotor, parietooccipitalis, subgenualis és középső temporalis régiót és a cerebellumot is. A liquor az agykamrák occipitalis és temporalis szarvában a volt koraszülött gyermekekben jelentősen megszaporodott. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a koraszülöttek agyának egyes régiói fejlődésük folyamán különböznek sérülékenységükben.

Ezen agyi régiók térfogatai a koraszülött kohorszban szignifikánsan korreláltak az IQ mérésekkel. A regionális térfogatok szignifikáns korrelációt mutattak a születéskori gesztációs korral, az 5 perces Apgar-értékkel. Ezek az adatok felvetik, hogy a perinatalis történések után hosszú távú következmények várhatók a cerebrális fejlődésben és hogy ezek a zavarok a felelősek a koraszülöttek kognitív deficitjeiért, a koraszülöttek cerebralis paresiséért és más motoros zavarokért.

A regionális corticalis sérülékenység mintája hasonló ahhoz, amit időre születettek laesióiban asphyxia, vagy IVH (intraventricularis haemorrhagia) következtében lehet észlelni, ahol a vér, ill. oxigénszállítás zavara áll fenn a szenzomotoros kortexben, ahol a legélénkebb a metabolizmus. Valószínűleg koraszülött csecsemőkben is erről van szó.

Több megfontolás azonban ennek ellentmond, ugyanis az újszülöttkorban készített ECHO-k szerint a hipoxiás károsodás ritkán volt észlelhető és a vérzések nem érintették az agy állományát.

Úgy látszik tehát, hogy a térfogatcsökkenés nem akut, destruktív vérzés, vagy hipoxiás károsodás inkább a regionális perfúzió finom és még inkább krónikus zavarainak következménye. Ezért nem tudják pontosan meghatározni, hogy a megfigyelt morfológiai abnormalitásokat mi okozta koraszülött kohorszukban. A szignifikáns kapcsolat a regionális térfogat és a gesztációs kor között születéskor azt veti fel, hogy az agyi fejlődés zavarai arányosak a foetalis éretlenség fokával. Koraszülöttek longitudinális képalkotó tanulmányozása és a koraszülés állatkísérletes modellje fog magyarázatot adni arra, hogy fajlagos fiziológiai stresszek koraszülöttséggel társulva képesek-e, hogyan és mikor megakasztani a foetalis agy érési folyamatát.

Rodé Magdolna dr.

Fejlődési rendellenességek

Terhesség alatti tragikus események és a congenitalis malformatio közötti kapcsolat: nemzeti tanulmány és követéses vizsgálat. Hansen, D. és mtsai (Neuropediatric Department, John Kennedy Institute, GI Landevej 7, 2600 Glostrup, Denmark and Danish Epidemiology Science Centre, Copenhagen, Denmark): Lancet, 2000, *356*, 875–880.

Emocionális stressz az organogenezis idején elméletileg okozhat congenitalis malformatiót. Megfigyelték például, hogy a szájpadhasadék gyakoribb volt, ha a gyermek nem kívánt terhességből született. Fájdalmas és kellemetlen praeconceptionalis események (az állás elvesztése, magányossá válás stb.) fokozzák a szívfejlődési rendellenességek, a nyitott ajak- és szájpadhasadék, valamint a velőcsőzáródási

rendellenességek gyakoriságát. Prospektív vizsgálattal azt is igazolták, hogy terhesség alatti emocionális stressz hatására az újszülött fejkörfogata csökkenhet.

A szerzők a terhesség alatti emocianális stressz és a cranialis dúclécből (cranialis crista neuralis) eredő szervek fejlődési rendellenességei közötti kapcsolat lehetőségét vizsgálták. Az 1980 és 1992 között eltelt időben a terhesség alatt (illetve az azt megelőző 16 hónapban) 3560 esetben detektáltak súlyos emocionális stresszhelyzetet Dániában a nemzeti regiszterek alapján (Medical Birth Registry, National Mortality Registry, National Registry of Congenital Malformations, National Hospital Discharge Registry), a kontrollcsoportot 20 299 eseménytelen terhességből született újszülött alkotta. Súlyos emocionális stressznek minősítették azt az eseményt, ha a partner, vagy gyermek meghalt, ha rákos megbetegedést vagy szívinfarktust diagnosztizáltak a partnernél, vagy a gyermeknél.

A cranialis dúclécből eredő szervek fejlődési rendellenességei (ajak- és szájpadhasadék, velőcsőzáródási és szívfejlődési rendellenességek) gyakrabban fordultak elő a súlyos emocionális stresszt elszenvedett terhesek csoportjában (1,18% vs. 0,65%). Egyéb fejlődési rendellenességek gyakoriságában eltérést nem találtak (3,04% vs. 3,26%). A partnerrel történt események kevésbé jelentősek (Dániában a gyermekek kb. 50%-ának szülei nem házasok), mint a nagyobb gyermekkel kapcsolatos események (gyermek váratlan halála az organogenezis idején a legerősebb faktor; odds ratio: 8,26, 95% CI: 3,46–29,0). A cranialis crista neuralis sejtjei érzékenyek exogén ágensek hatására, hyperglykaemia csökkenti a sejtszámot és gátolja a sejtek migrációját, hypoxia a sejtek halálához vezethet. Az emocionális stressz fokozza a kortizol és a katecholaminok szekrécióját, hypoxiát és hyperglykaemiát okozhat, megváltoztathatja a viselkedést, esetleg az étkezési és életvezetési szokásokat is. Mindezek eredményeként az organogenezis idején elszenvedett súlyos emocionális stressz (különösen gyermek elvesztése) hatással lehet a cranialis dúclécből eredő szervek fejlődésére, ami congenitalis malformatio kialakulásához vezethet.

Ertl Tibor dr.

Fül-orr-gégebetegségek

Cirkadián variációk az epistaxis felléptében: kórházi felvételek elemzése. Manfredini, R. és mtsai (Ear Nose and Throat Department, University of Ferrara, Medical School. Second Internal Medicine, Department of Clinical and Experimental Medicine, Department of Internal Medicine, St. Anna General Hospital, Ferrara, Olaszország): BMJ, 2000, *321*, 1112.

Cirkadián minta észlelhető több akut cardiovascularis eseményben, például myocardialis infarctusban és strokeban és ilyen minták kapcsolhatók a vérnyomás ritmusához is. A szerzők áttekintettek 1992. január 1-től 1998. december 31-ig az itáliai Ferrara város és környékének 150 ezer lakosát ellátó Szent Anna Kórház sürgősségi részlegére minden epistaxis miatt felvett beteget retrospektíven. Ferrarában az epistaxist sürgős orvosi ellátásként mérlegelik, mely általában kórházban történik. A háziorvosok ilyen betegek sürgősségi ellátását nem végzik. A jelzett időszakban 1741 beteget láttak el epistaxis miatt (990 férfi, 751 nő). Átlagos életkoruk 53 év volt. Az epistaxis felléptének időpontja (30 percen belül) pontosan meghatározható volt 1366 esetben (78%) és 349 esetben (20%) csak kb. volt meghatározható (3 órán belül). Statisztikai analízisnél a parciális Fourier-sorozatot alkalmazták, az eseményt 1 óránként 24 órás intervallumra osztva. A cikkben részletesen ismertetik az értékelés statisztikai módszerét. Ami az egyéb befolyásoló faktorokat – mint az életkor, nem, faj, a tünetek súlyossága, az alap vagy kísérő betegségek – illeti, nem volt különbség a két csoport között. További 2 másik analízist is végeztek az adatokat kombinálva, megnézve az epistaxis fellépésének időpontját 4 órás intervallumokban. Az értékelésből megállapították, hogy magasan szignifikáns ($p<0,001$) cirkadián ritmus volt található egy csúcscsal reggel, egy kisebb második csúccsal este és egy éjjeli mélyponttal.

A vizsgált betegek összességében, mint egészben (n=1366), az első csúcs 8 óra 24-kor reggel (a ritmus 2,9%-ában) és a nemek szerinti alcsoportban férfiaknál (762 fő) 8 óra 12-kor reggel (90,3%) a nőknél (585 beteg) 8 óra 44-kor délelőtt (81,3%) volt. A minta ismétlődött a hypertoniás betegeknél is (727 beteg 8 óra 36 reggel, 88,8%) és normotoniás betegeknél is (639 beteg 8 óra 20 perc reggel 89,8%). Az életkor nem befolyásolta az epistaxis cirkadián változását.

Magyarázat: Az epistaxis előfordulási ideje kétfázisos cirkadián mintát mutat. Hasonló bifázisos mintát közöltek újabban mind a haemorrhagiás cardiovascularis eseményeknél, összefüggésben a hypertensióval, mind a subarachnoidealis vérzéseknél és az aortaaneurysma-vérzésnél. Érdekes, hogy ezt a bifázisos mintát találták a vérnyomás fiziológiás cirkadián ritmusánál is. Ebből arra lehet következtetni, hogy a vérnyomás-emelkedés kiválthatja vagy elősegítheti az epistaxist. Több más fiziológiás tényező, melyeket lényegesnek tartanak az akut cardiovascularis esemény létrejöttében, szignifikáns variációt mutat és így hozzájárulhat a cardiovascularis kockázat időbeni függéséhez. Más helyi mechanizmus vagy tényező, mely összefügg a vénás keringéssel és mely szerepet játszhat az epistaxisnál és amely cirkadián variációt mutat, újabb vizsgálatokat tenne szükségessé.

Tolnay Sándor dr.

Gasztroenterológia

Helicobacter pylori teszt és eradikáció végzése, összehasonlítva az azonnali endoszkópos beavatkozással dyspepsiában szenvedő betegeknél: egy randomizált vizsgálat. Lassen, A. T., Pedersen, F. M., Bytzer, P. és mtsai (Dept. of Medical Gastroenterology S, Odense Univ. Hospital, Denmark): Lancet, 2000, *356*, 461–465.

A dyspepsia elsődleges ellátásánál alapvető stratégia a Helicobacter pylori-szűrés, de ennek klinikai konzekvenciája még nem egészen tisztázott. Ezért a szerzők egy randomizált, prospektív vizsgálatsorozatot indítottak, annak eldöntésére, hogy vajon a szűrés és eradikáció vagy az azonnali endoszkópos vizsgálat az eredményes és biztonságos eljárás dyspepsiás betegek ellátásában. A dyspepsia hátterében a leggyakoribb okok: funkcionális dyspepsia (>50%), fekélybetegség (20%), gastrooesophagealis reflux (20%), gyomorrák (<2%).

A kórkép bizonyításával és ellátásával kapcsolatos nézetekben általában a vélemények nem mindenben egyeznek. Van, aki a korai endoszkó-

pos beavatkozást tartja célszerűnek, mások viszont úgy gondolják, hogy az endoszkópiára csak fenyegető üzenetek esetén kell sort keríteni és akkor kell alkalmazni, ha a tapasztalatokon alapuló gyógyítás nem hoz eredményt.

Korábbi vizsgálatok a korai endoszkópia effektivitását hangoztatták, amióta azonban felismerték, hogy a peptikus fekély leggyakoribb okozója a Helicobacter pylori, kezd megváltozni az ezzel kapcsolatos nézet. A fejlett országokban a dyspepsiás betegek 25–50%-a H. pylori-pozitív és mintegy egyharmaduknak van peptikus fekélye.

Korábbi modellvizsgálatok már igazolták, hogy az eradikációs terápia gyógyítja a fekélyt és megoldja a legtöbb funkcionális dyspepsiában szenvedő beteg panaszait endoszkópos vizsgálat nélkül is, de eddig még nem történt egy prospektív vizsgálat sem, mely összehasonlította volna a két rendszer eredményességét egymással.

Szerzők ezért 65 általános praxisban dolgozó orvos által kezelt 500 dyspepsiás beteget vontak be vizsgálatukba, meghatározott szigorú kritériumok alapján. (Kizáró ok volt a 18 év alatti életkor, kezelés alatt álló fekély, felső béltraktusból eredő vérzés, anémia, sárgaság, előzetes műtét, terhesség, terminális állapot.) 250 esetben szűrést és eradikációs eljárást végeztek, másik 250 betegnél endoszkópos vizsgálat után kezdték csak meg a kezelést. Minden betegnél először ureakilégzési teszt történt és felszólították őket a nonsteroid gyulladásgátlók szedésének felfüggesztésére.

A Helicobacterrel fertőzötteket lansoprasollal, metronidazollal és amoxycillinnel kezelték 2 hétig. Csak azoknak ajánlották fel az endoszkópos vizsgálatot, akiknek az állapotuk ezen idő alatt nem javult, vagy tünetei visszatértek. Az előzően már nonsteroid gyulladásgátlókat szedett Helicobacter-negatív pácienseknél történt endoszkópos vizsgálat. A Helicobacter-negatív és NSAID-ot nem szedőket, akiknek viszont refluxtünetei voltak, protonpumpagátlókkal kezdték kezelni 1 hónapon át. Ha erre jól reagáltak, szükség szerint folytatták a terápiát, ha nem javultak, szintén elvégezték az endoszkópiát. A Helicobacter-negatív, NSAID-ot nem szedő és refluxtünetet nem említőket csak életmód-változtatási tanáccsal látták el. Azokat a betegeket, akiknél azonnali endoszkópos vizsgálatot végeztek, a vizsgálati leletnek megfelelő kezelésben részesítették.

A betegek állapotát a vizsgálatba való bekerülésük után 1 évig követték. A páciensek havi egy hetes naplót vezettek. Ezenkívül a vizsgálat idején, 1 hónappal később és 1 év múlva interjú készült velük, majd kérdőívet kaptak, melyen egy skálán kellett értékelniük tüneteiket, valamint a kezeléssel kapcsolatos elégedettségüket vagy elégedetlenségüket.

Az adatokat, melyek minden részletkérdést tartalmaztak, statisztikai analízissel dolgozták fel. Az elemzés során azt állapították meg, hogy a teszt- és eradikációs stratégia épp olyan eredményes volt, mint az azonnali endoszkópos vizsgálat után elért eredmények, ami a tünetek csökkenését, az életminőség javulását, a betegségben töltött napok, és a kezelőorvosuk felkeresésének számát, ill. a kórházba kerülésüket illeti.

Ami ennek a stratégiának esetleges hibája volt, az az, hogy amennyiben a betegnek nincs ulcusa a H. pylori eradikációs terápia bevezetése nem javítja, vagy csak igen csekély mértékben a reflux oesophagitist és a funkcionális dyspepsiát, sőt többen úgy vélik, hogy az eradikáció rezisztensebbé teszi a betegeket a protonpumpagátlókkal szemben. Más szempontból viszont lehetséges, hogy a fekélybetegségből eredő gyomorrák kialakulása ezzel a módszerrel kivédhetővé válik. Ugyanakkor az is óvatosságra int, hogy ezt a stratégiát követve előfordulhat, hogy nem kerül észlelésre egy korai stádiumban lévő gyomorrák. Ezért ajánlatos lenne ezt a módszert csak fiatal egyéneknél végezni, bár szerzők azt is megjegyzik, hogy az általuk végzett vizsgálatokból nem lehet az életkori limitre vonatkozó következtetéseket levonni, tekintettel arra, hogy ők összesen két gyomorrákos esetet észleltek a kontrollcsoportban.

Felmerült a költség haszon kérdése is, de szerzők külön kihangsúlyozták, hogy ennek a vizsgálatnak nem volt célja a két módszer közötti gazdaságossági különbség megállapítása, hiszen az endoszkópos vizsgálat ára nagyon változó a különböző országokban, sokszor ugyanabban az országban is különbözhet intézményenként akár 400%-kal is. Éppen ezért az olvasóra bízzák, hogy saját praxisában a két módszer közül melyiket választja. Konklúzióként megjegyzik, hogy vizsgálataik alapján megállapítást nyert: a teszt- és az eradikációs módszer biztonságos és eredményes alternatíva.

Holics Klára dr.

Gerontológia és geriátria

Egészséges öregkor: reális vagy óhajtott célkitűzés? McMurdo, M. E. T. (Department of Medicine University of Dundee): BMJ, 2000, *321*, 1149–1151.

A XX. században a várható élettartam rendkívüli növekedése a figyelem középpontjába került. Ma nagyobb az idős emberek száma, mint bármikor a történelem folyamán. A 60 év felettiek száma jelenleg egyötödét teszi ki az UK népességének, de 2030-ra egyharmadát fogja képezni.

Természetesen foglalkozni kell a gondolattal, hogy a növekvő számú időseket hogyan lehet orvosilag ellátni, de beszélni kell arról is, hogy hogyan lehetne az idősek egészségi állapotát javítani. Az idősek általában gyengébb egészségűek, mint a fiatalabbak, de ez az időskorban gyakoribbá váló megbetegedések következménye. A szívbetegség incidenciája magasabb az időseknél, de ez nem azt jelenti, hogy az öregség a szívbetegség oka, mint ahogy azt sem jelenti, hogy öregkorban a szívbetegség elkerülhetetlen. Az időskor jelenségei és a betegség tünetei között különbséget kell tenni mind a laikusoknak, mint a hivatásos gyógyítóknak.

Sokan félnek attól, hogy a növekvő számú idős népesség mennyire lesz képes önálló életvitelre. Ha ki lehetne tolni az egészségromlás kezdetét, az egészségesebb idős populációt eredményezne, ami megnövelné az önálló életvitel tartamát a halál előtt. Az ellenvéleményt hangoztatók szerint a várható élettartam növekedése nem az általános egészségi állapotot javítaná, hanem csak a krónikus betegségekben szenvedő idősek életét hosszabbítaná meg. Ezen vélemény szerint az egyéneknek azzal az ellenszenves gondolattal kellene szembesülniük, hogy a haláluk előtt hosszabb időn keresztül lesznek kiszolgáltatva másoknak.

Már vannak bizonyítékok arra, hogy a műveltebb, gazdagabb rétegben csökken az időskori betegségek előfordulása. A Pennsylvaniai Egyetem diplomás lakosok sorsát követte élet-

koruk alapján a 40-es évek elejétől a 70-es évek közepéig. A tanulmány 3, potenciálisan módosítható rizikófaktorra koncentrált: a dohányzásra, az elhízásra és a fizikai aktivitásra. Mindhárom faktor megléte esetén már a 60-as évek közepén jelentkeztek a betegségi tünetek, amelyek fokozódtak az élet utolsó éveiben. A rizikó nélküli egyedekben a panaszok kezdete 5 évvel kitolódott. A tanulmányban bizonyítható volt, hogy a rizikó nélküli alanyok nemcsak tovább éltek, de a panaszmentes időszak is meghosszabbodott.

Az egészséges öregkor ígérete az újabb, hosszabb időszakot felölelő amerikai tanulmányokban is fellelhető, amely szerint az idősebb generáció nem olyan beteg, mint jósolták. Ez a meglepő eredmény többféle faktor következménye, amelyek között szerepel az orvosi ellátás fejlődése, de az életmód megváltozása is.

Az életmódváltozásban kiemelkedő a fizikai aktivitás. Ismert, hogy a rendszeres fizikai aktivitás csökkenti a coronariás szívbetegség, a diabetes, a colon-cc. és még számos más betegség rizikóját. A probléma ott van, hogy az általános tévhit szerint csak az állandó, erőteljes fizikai aktivitás jár ezzel az előnnyel. Ezek a feltételek idősek számára nem ajánlhatók. Az újabb vizsgálatok azonban azt bizonyították, hogy a fizikai aktivitás előnyeit a rendszeres, mérsékelt intenzitású mozgás is képes nyújtani (3-4 mérföld közepes iramú séta 1 óra alatt). Ezek az eredmények bátoríthatják azokat az időseket, akik a rendszeres, intenzív fizikai aktivitásra nem alkalmasak. Ezért szerencsétlen az a nyilvánosság által támogatott hiedelem, hogy az egészség megőrzésére az aerobik és a fittnes programok alkalmasak, ahelyett, hogy propagálnák a sétát, a kertészkedést, a kuglizást, a társasági táncot.

A fizikai teljesítmény fiatal felnőttkorban éri el a csúcsot és azután progresszíven csökken, amelynek mértéke individuális. A csökkenés az öregedés részjelensége. Az egészséges öregek izomtömege s vele együtt az izomerő is csökken. A csökkenés mértékét befolyásolja a fizikai aktivitás hiánya, amely reverzíbilis.

A testi kondíció romlása idős betegnél, amely létrejöhet egy interkurrens betegségnél, olyan változást eredményezhet, hogy egy korábban önmagát ellátni képes beteg mások segítségére szorul. Igazolható viszont, hogy az elvesztett testi kondíció visszanyerhető rendszeres fizikai tréninggel, még extrém idős korban is. A rendszeres fizikai aktivitásnak egyéb előnyei is vannak. Lassul az osteoporosis folyamata, csökken az elesések száma, javul a depresszió. Nem lehet lebecsülni a csoportos foglalkozások jó hatását sem, hiszen a társtalanság és az izoláltság gyakori az idős embereknél.

Mindezekhez társadalmi szemléletváltozás is szükséges. Jó szándékú hozzátartozók gyakran lebeszélik idős hozzátartozóikat az önálló fizikai aktivitásról. A szociális gondoskodás egy része sietteti a fizikai teljesítőképesség csökkenését és a kórházi személyzet, de a hozzátartozók is szívesebben elvégzik időhiány miatt azokat a feladatokat, amiket az idős beteg is el tudna végezni, ha lassúbb tempóban is.

Az egészséget nem lehet garantálni. Egészséges öregkorhoz szerencse és genetikai adottság szükséges, amelyek az orvosi beavatkozás számára nem hozzáférhetők. Az életmód-változtatás azonban döntő jelentőségű a késői életkorban az élettartamot és az egészségi állapotot illetően. A panaszos időszak nem eliminálható, de kitolható. Krónikus betegségben szenvedő idős emberek továbbra is hosszú lejáratú gondoskodást fognak igényelni. Azonban szükségük van olyan információkra, amelyek a helyes életmódról adnak felvilágosítást. Ezek az információk ösztönözhetik az időseket az életmód-változtatásra, a fizikai aktivitásra.

A népesség öregedése sikertörténet és bár sok a vita arról, hogy miként lehet gondoskodni róluk, legalább olyan fontos kérdés, hogy miként lehet megőrizni az egészségüket.

Kara József dr.

Hematológia

Myelofibrosis myeloid metaplasiával. Tefferi, A. (Division of Hematology and Internal Medicine, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, USA): N. Eng. J. Med., 2000, *342*, 1255–1265.

A myeloid metaplasiával járó myelofibrosis (MMM) a krónikus myeloproliferatív betegségek csoportjába tartozik. Klonális őssejtbetegség, ami ineffektív erythropoesissel, az éretlen granulocyta-előalakok felszaporodásával és dysplasticus megakaryocyta-hyperplasiával jár. A kóros myeloproliferatio eredménye a reaktív myelofibrosis és az extramedullaris vérképzés (myeloid metaplasia). Klinikailag progrediáló anaemia, splenomegalia a vezető tünet, a perifériás vérben granulocyta-előalakok és könnycsepp alakú vörösvérsejtek láthatók.

Myelofibrosis, illetve myeloid metaplasia számos klonális hematológiai betegséghez társulhat. MMM alatt elsősorban az agnogen myeloid metaplasiát (idiopathiás myelofibrosis) értjük, illetve azokat az eseteket, amikor polycytaemia verát és essentiális thrombocytaemiát követően alakulnak ki MMM-re jellemző eltérések.

A kórkép patomechanizmusát illetően az X kromoszómához kötött gének, a citogenetikai eltérések és a ras gén mutációinak vizsgálata egyértelműen igazolták, hogy a granulocyták, az erythroid és a megakaryocyta sejtvonal kóros proliferációja monoklonális, azaz egyetlen őssejtből származik. A fibroblastok viszont poliklonálisak és funkcionálisan normálisnak tűnnek. Az MMM-re jellemző a csontvelői stromasejtek számának, az extracelluláris mátrixfehérjék mennyiségének növekedése, a fokozott angiogenesis és az osteosclerosis. Úgy tűnik, hogy ezek az eltérések reaktívak, a kóros klón által nagy mennyiségben termelt citokinek (platelet-derived growth factor, calmodulin, transforming growth factor β, endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor) hatására alakulnak ki.

A diagnózis első bizonyítéka a myelophthisis a perifériás vérben. Ez utóbbi alatt leukoerythroblastosist (éretlen granulocyták + magvas vörösvérsejtek) és könnycsepp alakú vvs-eket értünk. A myelophthisis más kórképekkel (krónikus myeloid leukaemia, myelodysplasiás szindróma, lymphomák, plazmasejt-dyscrasia, metasztázisok) is járhat. Ezek elkülönítésében döntő a csontvelő morfológiai és citogenetikai vizsgálata. Aspirációval medulla rendszerint nem nyerhető, ezért biopszia szükséges. Az MMM-re jellemző a kollagénrostok felszaporodása, a megakaryocyta-hyperplasia, az osteosclerosis és a tágult csontvelői sinusokban az intravascularis haemopoesis. Kezdeti fázisban a kollagénrost-felszaporodása nem mindig kifejezett. A citogenetika a krónikus myeloid leukaemia és a myelodyspla-

sia (5. és 7. kromoszóma eltérései ez utóbbiban) elkülönítésében lehet hasznos. Az akut myelofibrosis (megakaryoblastos akut leukaemia, M7) súlyos pancytopeniával jár, rendszerint nincs splenomegalia és myelophthisis, valamint sok blast található a csontvelőben és a perifériás vérben. Az MMM gyakorisága 0,5–1,5/100 000.

A klinikai tünetek egyrészt a tumortömeg és a hiperkatabolikus állapot (fogyás, fáradékonyság, éjszakai izzadás, hőemelkedés), másrészt a jelentős splenomegalia következményei. Laboratóriumi eltérések anaemia, kis vagy nagy fehérvérsejt-, ill. thrombocytaszám, emelkedett LDH, leukoerythroblastosis. Szövődmények: portalis hypertensio, oesophagusvarix-vérzés, lépinfarktus. Az extramedullaris haemopoesis ritkán a nyirokcsomókban vagy a serosus felszíneken (pleura), tüdőben (pneumonia), urogenitalis rendszerben (haematuria), illetve a paraspinalis, epiduralis régióban (kompresszió) is előfordulhat.

Prognózisa nem túl jó, a medián túlélés 3,5–5,5 év. Az idős kor és az anaemia egymástól függetlenül is rövid túlélést sejtet. Rossz prognózisra utalnak továbbá a hyperkatabolikus tünetek, leukocytosis ($>30\times10^9$), leukopenia, keringő blastok és promyelocyták nagy száma, thrombocytopenia ($<100\times10^9$), karyotypus-eltérések. Ezen eltérések hiányában a medián túlélés általában 10 év fölött várható. A hepatosplenomegalia és a nem prognosztikus szerepe vitatott. A csontvelői hisztológiai eltérések prognosztikus szerepe csekély, kivéve a fokozott angiogenesist. Leukaemiás transzformáció a betegek 20%-ában alakul ki az első 10 év során.

A gyógyszeres kezelés döntően palliatív, nem növeli a túlélést. Az anaemia enyhítésére androgén, illetve kortikoszteroid terápia megpróbálható, az esetek egyharmadában átmenetileg hatékony. Az erythropoetin rendszerint eredménytelen. A leukocytosis, a thrombocytosis és a progrediáló organomegalia kezelésében a hydroxyurea és az α-interferon a leghatékonyabb. Splenectomia után kialakult thrombocytosis csökkentésére újabban a cladribin is szóba jön.

Szerzők 223 MMM-ben szenvedő betegüknél elvégzett splenectomia eredményét értékelték. A lép eltávolításának indikációi: a splenomegalia okozta tünetek, portalis hypertonia, transzfúziós igényű anaemia és thrombocytopenia voltak. Tartós kedvező hatást 67, 50, 23 és 0%-ban észleltek a fenti indikációk szerint. A perioperatív mortalitás 9%, a morbiditás 31% volt, melyet vérzés, fertőzés és thrombosis okozott. A medián túlélés 2 év, melynek során akut leukaemia kialakulása (16%), gyorsan fokozódó hepatomegalia (16%) és extrém thrombocytosis (25%) okoztak komoly nehézséget. Rövid túlélés várható thrombocytopenia, nem hipercelluláris csontvelő, sok éretlen granulocyta és lépinfarktus esetében. A splenectomia javasolható: tüneteket okozó splenomegalia, portalis hypertensio és transzfúziós igényű anaemia esetén. Ellenjavallt thrombocytopeniában.

A lép besugárzása az esetek többségében néhány hónapig (medián 6 hó) csökkenti a léptáji fájdalmat. Veszélye a tartós cytopenia, ezért gondos követést igényel. Ismételhető, de irradiáció után splenectomia a gyakori vérzés miatt nem végezhető.

Az allogén őssejt-transzplantációt az utóbbi időkig nem nagyon alkalmazták a fibrosisos csontvelőben a graft „megtapadásának" nehézségeitől félve. Az elmúlt évben közölt adat ezt a félelmet nem igazolta: a beadott őssejtek a betegek 91%-ában „megtapadtak". Komplett hematológiai remisszió alakult ki. Az ötéves túlélés 47%. A transzplantációs halálozás 27%. Anaemia és osteosclerosis esetén a transzplantációs eredmények kedvezőtlenebbek. Szerző egyelőre a fiatal, rossz prognózisú betegeknél ajánlja. Az autológ haemopoeticus őssejttranszplantáció csak palliatív beavatkozásnak tartható, csupán a progresszió csökkenése várható tőle. Kevés betegnél alkalmazták eddig.

A megakaryocyták termelte citokinek fibrosist okozó hatásának ellensúlyozására is vannak kezdeti stádiumban lévő próbálkozások. Ígéretesebb az angiogenesis gátlása a híres-hírhedt thalidomiddal, melynek például a myeloma multiplex kezelésében szerepe lehet. MMM-ben az adatok még nem elegendőek a végleges állásfoglaláshoz. Szerző szerint az egyes kezelési eljárások kombinációjával az elérhető terápiás eredmények valószínűleg javíthatók lesznek.

[Ref.: A folyóirat augusztusi számában (N. Engl. J. Med., 2000, 343, 659) két hozzászólás jelent meg a cikkhez. Guardiola P. és mtsai kiegészítik az allogén őssejt-transzplantáció eredményeit újabb 11 beteggel és részletezik a beadott őssejtek „megtapadását" és az akut graft-versus-host betegség kialakulását befolyásoló tényezőket. A beadott kis magvas sejtszám, az anaemia, az osteomyelosclerosis és ha a transzplantációt megelőzően nem történt splenectomia, rontják az őssejtek „megtapadásának" esélyeit. A teljestest-besugárzás és az osteomyelosclerosis növeli az akut graft-versus-host betegség kockázatát. Az ötéves túlélés lényegesen kedvezőbb 45 év alatti betegekben.

Benbassat J. a nagy műtéti mortalitás és morbiditás és rövid időtartamú előny miatt vitatja a splenectomia létjogosultságát MMM-ben és csak kísérleti stádiumban lévő beavatkozásnak tartja.

Szerző válaszában kifejti, hogy az allogén őssejt-transzplantáció eredményei az egyéb kezelések mellett is jó prognózisú (fiatal, nem anaemiás, tünetmentes) betegeknél a legkedvezőbbek, akiknél a túlélés 10–15 év is lehet. A nagy transzplantációs mortalitás miatt ezekben az esetekben nem könnyű a választás.

Kissé hasonló a helyzet a splenectomiát illetően is. Szerző elismeri a jelentős műtéti mortalitást és azt a tényt, hogy a splenectomia végül is csak palliatív beavatkozás, de az is kétségtelen, hogy az egyéb lehetőségek is csak hasonló célt szolgálnak. Ezért a beteg bevonása a döntés meghozatalába itt nagy szerepet kap.]

Ujj György dr.

Iatrogén ártalmak

Akut pancreatitis – 5-aminoszalicilsav (Mesalazin) mellékhatása különböző galénikus készítményekben. Schwörer, H., Ramadori, G. (Zentrum Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsklinik Göttingen): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1328.

A gyulladásos bélbetegségek terápiájában alkalmazott sulfasalazin a colonban bakteriális azoreduktáza hatására Mesalazinra (5-aminoszalicilsav, 5-ASA) és sulfapyridinre hasad. A mellékhatások (a betegek felében) a sulfonamid komponensre vezethetők vissza. Egyre több mellékhatást, hepatitiseket és pancreatitiseket közölnek a szakirodalomban.

A 34 éves nőbetegnek 15 hónappal ezelőtt hasmenése lett. Az ambuláns colonoscopia és biopszia alapján a colon disszeminált, diffúz gyulladása derült ki, de nem lehetett eldönteni, hogy Crohn-betegségről, vagy colitis ulcerosáról van-e szó. A széklet bakteriológiai vizsgálata negatív volt, akárcsak az oesophago-gastro-duodenoscopia. A beteg napi 3×1 g Mesalaszint (Salofalk) kapott, melynek hatására állapota javult. Egy héttel a kezelés elkezdése után erős, hátba sugárzó fájdalmak jelentkeztek, ezért a kezelést megszakította; két nap múlva állapota jelentősen javult, fájdalmai megszűntek, a széklet konzisztenciája is rendeződött; mivel panaszmentes volt az előírt gyógyszereket rendszertelenül szedte. Újabb hasonló panaszok miatt került felvételre.

Vizsgálata alkalmával a nyelv bevont, száraz, az alhas bal oldala nyomásérzékeny volt, a máj meghaladta a jobb bordaívet, rectalis vizsgálat alkalmával fájdalmat jelzett, a széklet híg volt. Laboratóriumi leletei közül a szérum fibrinogén-, a C-reaktív protein-szintje, a fehérvérsejt-, a thrombocytaszám a normális értéket meghaladta, a szérumkálium szintje viszont csökkent volt.

Hasi UH-vizsgálat alkalmával a colon tájékán a bélfal megvastagodott, az egyéb hasi szervei, így a pancreas nem mutattak eltérést. Colonoscopia alkalmával pancolitis derült ki, disszeminált fekélyekkel.

Az elváltozás szegmentálisnak bizonyult, különösen a colon descendensben és a szigmabélben. Mindezek alapján Crohn-betegség látszott a legvalószínűbbnek. A kezelést infúziókkal, majd prednisolonnal és Mesalazin-beöntésekkel folytatták (2×2 g/d) protonpumpa-inhibitorral, mint ulcus profilaktikummal kiegészítve. A beteg állapota megint javult, fájdalmai megszűntek, a széklet és a kóros laboratóriumi értékek rendeződtek. Tíz nappal a kezelés elkezdése után erős, tompa, hátba sugárzó fájdalmakról számol be, melyek hasonlóak voltak az egy év előttihez. A szérumamiláz- és lipáz koncentráció a normális többszöröse, thrombocytaszám ismét magas volt. UH-vizsgálat alkalmával a pancreasfej megnagyobbodást mutatott. A prednisolon és a Mesalazin elhagyása után egy héten belül meggyógyult, laboratóriumi értékei rendeződtek.

Az esetből az a tanulság szűrhető le, hogy az 5-ASA a galénikus készítményektől függetlenül is képes akut pancreatitis kiváltására és szinte egészen biztos, hogy a legelső alkalommal is ez állott a panaszok mögött, mivel a beteg a Mesalazin elhagyása után meggyógyult. 1999-ben 29 hasonló esetről számoltak be és a hasnyálmirigy-gyulladás a terápia első hónapjában alakult ki.

Az 5-ASA indukálta pancreatitis dózistól független túlérzékenységi reakcióra vezethető vissza és reexpozíció alkalmával az intervallum rendszerint rövidebb; elképzelhető, hogy az ismertetett esetben ennek eltérő galénikája játszott szerepet.

Bán András dr.

Indomethacin által kiváltott pszichózis. Tharumaratman, D. és mtsai (Department of Eldary Care, Lister Hospital, Stevenage, Herts, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 2000, *76*, 736.

A 88 éves férfinak jellegzetes köszvényes panaszai miatt napi 4×50 mg indomethacint (a továbbiakban: *i.*) rendeltek. Felesége a gyógyszerszedés másnapján észlelte, hogy visszahúzódóvá és kedélytelenné vált, majd 5 nap múlva kórházba került, agitatív magatartása és azon meggyőződése miatt, hogy élete rövidesen véget fog érni. Kórelőzményében (1995) olfactoricus hallucináció szerepel, mely egybeesik azzal az időszakkal, mikor naponta 3×25 mg *i.*-t szedett. Az akkori EED és CT nem mutatott kórosat. Pszichiátriai megbetegedésről nem tud, de migrén, transitoricus · ischaemiás attackok, sőt enyhe stroke fellelhető anamnézisében. Jelenlegi felvételekor a beteg pszichésen agresszív és agitatív, emellett bizalmatlan s az a rögeszméje, hogy a körülötte levők ártalmára vannak. Vizsgálatakor sem köszvényes jeleket, sem biokémiai eltérést vagy gyulladásos markereket nem találnak; CT-vel korának megfelelő agysorvadást mutattak ki. A kórelőzmény miatt az *i.*-szedést felfüggesztették, s helyette kevés haloperidolt adtak. Ezután a beteg tájékozottá vált, jó kognitív funkcióval. Egy hónap múlva találkoznak ismét vele, mert köszvényes panaszainak fellobbanása miatt napi 4×50 mg-os adagban ismét szedte az *i.*-t; ekkor újból visszahúzódóvá és levertté vált, majd a 6. napra paranoid eszméket hangoztat személyi biztonságával kapcsolatban s később agresszív is lesz (jóllehet, intézetbe érkezésekor tudata még teljesen tiszta volt). A kezelés ismét az *i.* haloperidollal való helyettesítése; köszvénye miatt viszont colchicint kap. Így a beteg 5 nap múlva panaszmentesen távozik s otthon is egyensúlyban volt féléven át. Ekkor köszvénye újabb fellobbanásakor – végre okulva az eddigiekből – sikerül a pszichés tüneteket elkerülni, mert a betegnek csak colchicint adnak.

A kiterjedten használt *i.* gastrointestinalis és renalis mellékhatásai közismertek; a ritkább központi idegrendszeri effektusa viszont kevésbé. Ezek: kognitív diszfunkció, depressziós deperszonalizáció, hallucináció és pszichózis. Bár az utóbbi a ritkább, mégis jelentős, mert ez az *i.* okozta legkomolyabb központi idegrendszeri mellékhatás. E mellékhatások idős korban gyakoribbak s gyakran keverednek más kórképekkel, főleg dementiával. Az első *i.*-pszichózist 1977-ben írták le, szintén olfactoricus hallucinációval együtt. Az eddigi ilyen betegek többsége idős és előzetes pszichiátriai betegségben nem szenvedő volt. E betegeken *i.* szedésekor gyakran vizuális hallucináció is fellépett s mindannyian rendbejöttek a készítmény szedésének elhagyásakor. A 80-as években ezen *i.*-okozta mellékhatásokat más nem szteroid gyulladáscsökkentők hatására is közölték. Bár az *i.*-pszichózis etiopatogenezise nem ismert, lényeges, hogy a gyógyszerhez hasonlóan a szerotoninban is van indolcsoport. Mások a prosztaglandinok és neutrotranszmitterek esetleges szerepét taglalják. Az is igaz, hogy az *i.* csökkenti az agyi vérátáramlást.

A szerzők betegének kórrajza hasonlít a többi ilyen leíráshoz, s ezektől csak abban különbözik, hogy betegük háromszor is megpróbálta az *i.* szedését, s a kóros tünetek az ő esetében is mindannyiszor megszűntek a gyógyszer elhagyására.

Lényeges az is, hogy ez a mellékhatás valószínűleg dózisfüggő; erre utal az eddigi 14 ilyen észlelés. Fontos a mellékhatás ismerete az egyre növekvő idős népesség kezelése szempontjából is, valamint azért, mert az *i.* okozta központi idegrendszeri mellékhatások eléggé szűk körben ismertek. Lényeges, hogy az *i.*-t idős korban kisebb adagban és fokozott ellenőrzéssel adjuk.

Major László dr.

Tej-alkáli szindróma – szokatlan szövődménnyel. George, S., Clark, J. D. és mtsai (Addenbrokes Hospital, Cambridge, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 2000, *76*, 422.

A 44 éves nőt sürgősséggel vették fel, 2 napja fennálló diffúz hasi fájdalom és hányás miatt. Kórelőzményében vesekövesség szerepelt. Ekkor ureaés elektrolitszintje normális volt, de jobb veséjében csökkent kontrasztanyag-ürülést találtak. Távozásakor gyógyszerszedési javaslatokat nem kapott. Jelenlegi vizsgálatakor elhízást, kiszáradást, álmosságot és 110/min szaporaságú érverést észleltek, láztalanság és 160/100 Hgmm-es vérnyomásérték mellett. Hasa kiterjedten érzékeny volt, peritonitises tünetek nélkül. Laboratóriumi vizsgálatakor 11,4 mmol/l-es ureaszintet (norm.: 2,5–6,7), enyhén emelkedett vércukor- és alkalikus foszfatáz-értéket, valamint 216 μmol/l-es kreatinin- (norm.: <120), 3500 E/l-es amiláz- (norm.: <220) és 4,0 mmol/l-es korrigált kalciumszintet észleltek (norm.: 2,2–2,7), 23 500-as leukocytosis mellett. UH-vizsgálattal nem találtak máj- és epehólyag-eltérést; ugyanakkor mindkét veséje hydronephrosisos volt. A beteget heveny hasnyálmirigy-gyulladás miatt intenzív részlegre helyezték át, ahol 3 nap múlva sikerült rendezni hypercalcaemiáját. A már általános osztályon elvégzett iv. urográfia nem mutatott kövességet; UH-vizsgálattal ép mellékpajzsmirigyeket találtak a thyreoidea multinodularis strumája mellett. A PTH-szint a normális alsó határán volt, utalva arra, hogy nem parathyreoidea eredete van a hypercalcaemiának. Ekkor sikerült kideríteni, hogy a beteg rendszeresen szedett nagymennyiségű kalciumot tartalmazó antacidumot: az utóbbi 3 évben hetente 70 Rennies tablettát, melynek mindegyike 680 mg kalcium-karbonátot tartalmazott s így ebből naponta 4,5 g került be szervezetébe. (Volt ulceratio nélküli nyelőcsőrefluxa is.)

A tej-alkáli szindrómát először Sippy írta le 1915-ben az alábbi triászban: hypercalcaemia, alkolosis és veselaesio. Nem ritka a hypercalcaemia okozta másodlagos hasnyálmirigy-gyulladás, de a szerzők ezek közül egyetlen olyan közleményt találtak, melyben az etiológia tej-alkália szindróma volt (1994-ben): ebben az esetben is a beteg saját magának „rendelte" a napi 3 g kalciumot.

A tünetcsoport kialakulását elősegíti például egyidejű renalis tubularis dysfunctio (mint saját észlelésükben is); igaz, a H_2-blokkolók elterjedése miatt ma már e szindróma ritka. Ha mégis előfordul, akkor elsősorban nem a gyomorégés miatti alkáliaszedés váltja ki, hanem az osteoporosistól való – napjainkban gyakori – félelem. Egy közlés szerint 1990–93-ban 7 tej-alkáli szindrómát észleltek, ez az összes súlyos hypercalcaemiás eset 12%-át tette ki. E kórképre fel kell figyelni, mert esetleges életveszélyes szövődménye miatt intenzív kezelésre lehet szükség. A tünetcsoport mielőbbi felismerése érdekében fontos a részletes és célzott kórelőzmény-felvétel, különös tekintettel az esetleges öngyógyszerelés felderítésére.

Major László dr.

Immunológia

A HLA rendszer. 2/2. rész. Klein, J. és Sato, S. (Max-Planck-Institut für Biologie, Abteilung Immungenetik, Tübingen, Germany): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 782–786.

Az ember rendszerint akkor kerül orvoshoz, ha valamelyik szerve, szervrendszere nem működik megfelelően. A HLA rendszer legnagyobb problémáit az I. és II. osztályba tartozó gének csökkent sejtfelszíni expressziója okozza, melyért leggyakrabban más, az expressziót befolyásoló gének a felelősek. HLAI-hiányt a TAP (transporter associated with antigen processing) gének, TAP1 és TAP2 okoznak, melyek feladata, hogy az antigénbemutatás során a citoplazmában keletkező peptideket az endoplazmatikus retikulumba szállítsák, ahol találkozva a HLAI molekulákkal, együtt expresszálódnak. TAP1- és/vagy TAP2-hiányban ez nem következik be és a sejtfelszínen csak a normál antigénszint 1–3%-a jelenik meg. Ennek eredménye gyermekkorban a légutak gyakori bakteriális infekciója, a tüdőszövetek degradációja, hörgőtágulat, melyek végső soron légzési elégtelenséghez vezethetnek. A HLA II. osztály definícióját pedig azok a gének okozzák, amelyek a transzkripcióért felelősek.

A betegségek egy része a HLA régióban található, az I. és II. osztály specifikus alléljeihez kapcsolódó gének abnormális működéséből ered. A narcolepsia napközben fellépő álmossággal és rövid ideig tartó alvási rohamokkal járó állapot. A betegség a hypocretin2-receptort (HCRTR2) kódoló gén defektusából ered. A hypocretinek olyan neuropeptidek, amelyeket a laterális hypothalamus neuronjai termelnek s normális esetben a receptorhoz kapcsolódnak. Mutáció miatt ezek egyike nem funkcionál megfelelően narcolepsiában szenvedő betegeknél.

A HFE gén eredetileg egy olyan HLAI α-láncot kódol, amely elvesztette peptidkötő képességét, így az immunválaszban nem vesz részt. Viszont van más funkciója, mivel komplexet formál a transzferrin-receptorral s így befolyásolja a vasat hordozó transzferrin kapcsolódását, ezáltal az intestinalis sejtek vasfelvételét az élelmiszerekből. 60–70 generációval ezelőtt egy kelta ősben mutáció történt: az α3 domén 282-es pozíciójában tirozin került a cisztein helyére, megváltoztatva a lánc konformációját. Így az α-lánc nem képes együtt expresszálódni a transzferrin-receptorral s a reguláló funkció megszűnésének eredményeképpen a haemochromatosisban szenvedő páciensek sejtjei a normális mennyiség 2-3-szorosát abszorbeálják az élelmiszerekből.

Fertőző betegségeknél a HLA molekulák megkötik a kórokozókból származó, antigénprezentálás révén keletkezett peptideket s megfelelő T-sejtklónok aktiválásával létrejön az immunválasz. Bizonyos HLA allélkombinációval rendelkező egyének érzékenyebbek lehetnek fertőzésekre, mint mások. Gambiában, ahol gyakoriak a Plasmodium falciparum által okozott maláriás megbetegedések, viszonylag kevés a halálos szövődmény. A populáció HLA-tipizálása 25%-os HLA-B*53 előfordulást mutat az egészségesek és enyhe maláriás betegségben szenvedő gyerekek között, míg ez az arány csak 15% a súlyosan fertőzöttek között. Ez azt sugallja, hogy az allélt hordozók között 40%-kal kisebb a súlyos fertőzés kockázata. A többi szaharai országban más HLAI és HLAII gének érintettek a malária elleni védekezésben. Általánosan elmondható, hogy azon egyének ellenállóbbak egy fertőzéssel szemben, akik heterozigóták a fertőző betegséghez asszociált HLA allélokban, mivel egy heterozigóta szélesebb tartományban képes peptideket prezentálni a T-sejtek számára.

Genetikai tanulmányok azt mutatták, hogy bizonyos HLA allélekhez nagyobb gyakorisággal társulnak bizonyos autoimmun betegségek. Az egyik legtöbbet emlegetett példa a HLA-B27 és a spondylitis ankylopoetica kapcsolata. A betegségben szenvedők 90%-a hordozza ezt az allélt, miközben egészségesekben a gyakoriság csak 9%, azaz a betegség valószínűsége tízszeres az allélt hordozók között. Direkt bizonyítékot transzgénikus állatmodellek szolgáltatnak az autoimmun betegségek és a HLA rendszer kapcsolatára: olyan patkányoknál, amelyek együtt hordozzák a HLA-B27 és a β_2-mikroglobulin génjét, spondyloarthropathiára emlékeztető gyulladást tapasztaltak. Az autoimmun betegségek és a HLA rendszer kapcsolata azonban még nem tisztázott. A thymusban csak a saját struktúrákat legerősebben felismerő T-sejt-klónok szelektálódnak, a megmaradókat egy eddig ismeretlen mechanizmus kontrollálja. Ha ez meghibásodik, a T-sejtek saját peptidek révén is aktiválódhatnak. Ezek forrása például a II. típusú kollagén rheumatoid arthritisben vagy az acetilkolin-receptorok myasthenia gravisban.

Nem ismerjük a HLA rendszernek a rákos folyamatok kialakulásában betöltött szerepét sem. A tumorsejtek nagyszámú olyan fehérjét termelnek, amilyent a normális sejtek nem. Az ezekből származó peptidek kötődnek a HLA molekulákhoz, de a citotoxikus T-sejt-válasz nem elég hatékony. Ennek egyik oka az lehet, hogy a tumorsejteken nem, vagy csak alacsony számban expresszálódnak HLA antigének.

Transzplantációnál az okozhat problémát, ha a HLA rendszer túl jól funkcionál. Ha a donor és a recipiens genetikailag különbözik, sok T-sejt-klón aktiválódik és a graft kilökődhet. A recipiens lymphocytáinak T-sejt-receptora felismeri a donor HLA molekuláit a graft antigénprezentáló sejtjein (direkt felismerés), ill. a saját antigénprezentáló sejtjein (indirekt felismerés). Az első esetben a T-sejtek többsége a peptidkötő „zseb"-ben kötött peptidet is felismeri, más részük viszont nem. Indirekt esetben a peptidek a graftról felszabaduló HLA molekulákból származnak. A HLA identikus pároknál a donor eredetű és a recipiens eredetű peptidek különbözhetnek a gének mutációja miatt. Ezeket a kis különbségeket a recipiens T-sejtjei mint minor hisztokompatilibitási antigéneket ismerik fel s például csontvelő-transzplantációnál kilökődéshez vezethetnek.

A HLA rendszer ismerete segítheti az immundiagnosztikát és az immunterápiát. A T-sejt-receptor és a ligandok közötti gyenge kölcsönhatás erősíthető aggregált ligandokkal, így a HLA-peptid komplexek kapcsolódása a T-sejt-receptorhoz bizonyos módszerekkel már láthatóvá tehető, mérhető. HLAI tetramerekkel, HLAII dimerekkel nagy számban sikerült kimutatni CD4+ és CD8+ T-sejteket akut és krónikus gyulladásokban. Az immunterápiában számos próbálkozás történik a HLA-peptid komplexeket alapként használva. Így ismertek próbálkozások vakcina-előállításra, autoreaktív T-sejtek válaszképtelenné tételére, a citotoxikus válasz erősítésére tumoros betegségeknél, alloantigén-specifikus tolerancia kifejlesztésére transzplantáltaknál.

A HLA rendszer genetikai, biokémiai és funkcionális szempontból igen bonyolult. Megismerése, megértése azonban a távlatokban számos klinikai alkalmazásra nyújt lehetőséget.

Csípő István dr.

Intenzív betegellátás

A traumás koponyasérülés. Ghajar, J. (Brian Trauma Foundation and Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA): Lancet, 2000, *356*, 923–929.

A súlyos koponyasérülés (SKS) területén az elmúlt 25 évben elért halálozáscsökkenés és kimeneteljavulás az „oxigenizált vér átpréselése a duzzadt agyon" megközelítésnek köszönhető. (Súlyosnak nevezzük a koponyasérülést, ha újraélesztést, első ellátást követően a Glasgow kóma skála (GCS) érték 3–8, közepesen súlyosnak, ha GCS 9–13, és enyhének, ha GCS 14–15.) A SKS-t szenvedő betegeknél jelentős az artériás hypotensio, a hypoxaemia és az agyduzzadás veszélye. A cikk két bizonyítékokon alapuló dokumentum ismertetésén keresztül foglalja össze az elsődleges ellátás és az intenzív terápia jelenlegi elveit, hangsúlyozva a szervezési kérdések fontosságát.

A sérülés pillanatában kialakuló elsődleges károsodást több-kevesebb másodlagos károsodás követhet, mely a kórházi halálozás fő oka. Hypoxia és hypotensio gyakorta még a kórházba érkezés előtt jelentkezik. Felmérések szerint a hypoxia (oxigénszaturáció <90%) előfordulása gyermekben 13%, felnőttben 27–55%. A hypotensio (szisztolés vérnyomás <90 Hgmm) 16%-ban a kórházba szállítás előtt, 32%-ban a későbbi sebészi beavatkozások alatt felnőttekben és gyermekekben egyaránt kialakulhat. Egyetlen hypotensiós epizód is növeli a morbiditást, megduplázza a mortalitást. Az agyödéma és a következményes koponyaűri nyomásfokozódás (ICP↑), valamint a csökkent perfúziós nyomás (CPP) egyrészt agyi ischaemiához, másrészt beékelődéshez vezethet. Az eddig kipróbált, számos neuroprotektív szer nem váltotta be a reményeket SKS-ben a másodlagos károsodások hatásának feltételezett csökkentésével és nem javította a kimenetelt sem.

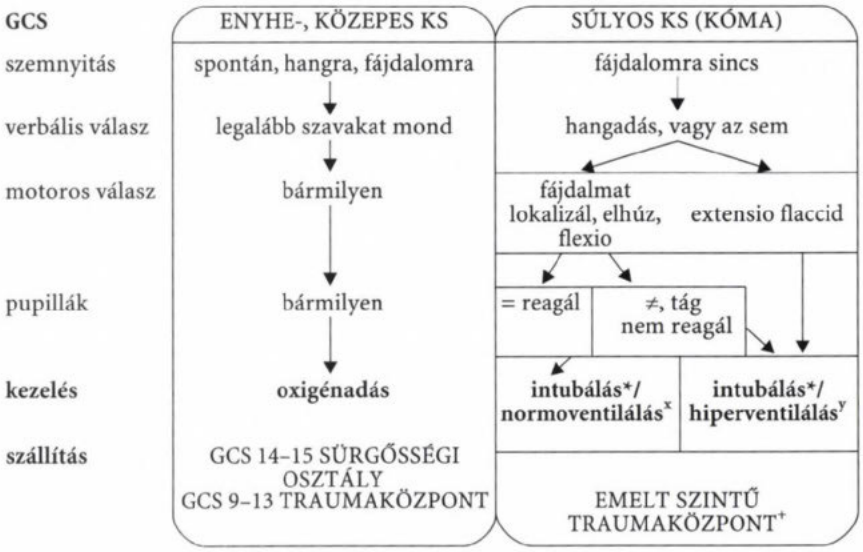
Prehospitális kezelés útmutatói (www.braintrauma.org és táblázat). Az intubálás izolált SKS esetén 50%-ról 23%-ra, az összes traumás sérült tekintetében pedig 36%-ról 26%-ra csökkenti a halál kockázatát. Intubáláshoz rövidhatású izomrelaxánsok alkalmazása kedvező hatású.

A sokk (szisztolés vérnyomás <90 Hgmm) megelőzése, gyors diagnosztizálása és kezelése elengedhetetlen. Oka leggyakrabban vérzés. Felnőtteknél a kezdeti terápia 2 liter Ringer lactate vagy fiziológiás sóoldat. Több vizsgálat kedvezőbb túlélést és magasabb vérnyomást mutatott, ha hypertoniás sóoldattal történt a kezdeti volumen helyreállítása. Más vizsgálatok csak GCS <9 esetén mutatták a hypertoniás sóoldat kedvező hatását. Emellett a hypertoniás sóoldat csökkenti az ICP-t ICP↑ esetén.

A hiperventiláció (HV) hypocapnia indukálta vazokonstrikció révén az az ICP↑-t azonnal csökkenti. Ennek ellenére nincs bizonyíték arra, hogy a profilaktikus HV javítaná a kimenetelt, sőt a tartós HV gátolhatja a felépülést. A sérülést követő első órákban az agyi vérátáramlás alacsony és ezt a HV ronthatja. Viszont, ha a hypotensio és a hypoxaemia rendezése után is fennállnak a beékelődés jelei, átmeneti HV hasznos lehet.

A szervezett, összehangolt részekből álló sürgősségi ellátó rendszer javítja a SKS szenvedett betegek felépülését. Alapvető, hogy egyenesen a

1. táblázat



* oxigenizálás és lélegeztetés, ha intubációs lehetőség nincs; [x] légzésszám: felnőttnél 10/min, gyermeknél 20/min, csecsemőnél 25/min; [y] légzésszám: felnőttnél 20/min, gyermeknél 30/min, csecsemőnél 35/min; [+] 24 h komputertomográfia (CT) -, műtő-, és idegsebész-készenlét, valamint ICP-mérés és kezelés lehetősége az amerikai ajánlás szerint

sérülés súlyosságának megfelelő személyi és tárgyi feltételekkel rendelkező kórházba szállítsák a sérültet (lásd *1. táblázat*). Ha ez lehetetlen, akkor is biztosítani kell a megfelelő oxigenizációt és vérnyomást a traumaközpontba érkezésig. Az USA és India sürgősségi rendszerének összehasonlítása kimutatta, hogy Indiában kétszerese a SKS halálozásának kockázata. Ugyanezt igazolta Oregon államban és Quebecben a traumarendszer kialakítása, melyet követően felére csökkent a halálozás.

Hospitalis kezelés útmutatói. USA-beli (1995) és európai (1999) felmérések mutatják, hogy országokon belül és országok között is nagy a különbség a monitorozásban és az ICP↑ kezelésében. Amerikai és hasonló tartalmú európai útmutató keletkezett, hogy a SKS kimenetele az egységes kezelésen alapulva javuljon.

A CT-vizsgálatot csak a hypoxia és a hypotensio rendezését követően érdemes végezni. A contusióhoz társuló frontalis, temporalis vérzéseket el kell távolítani, ha tartós ICP↑, vagy tömeghatást fejtenek ki. Ha az acut subduralis haematomát a sérülés után 4 órán túl evakuálják, a halálozás 90%. Míg 4 órán belül csak 30% és további 70% mortalitáscsökkentést jelent, ha 2 órán belül történik az eltávolítás.

SKS-hez csatlakozó CT-elváltozások esetén 50%-nál nagyobb az esély, hogy ICP↑ alakuljon ki. Ugyanez a helyzet olyan SKS alkalmával is, amikor ugyan nincs CT-eltérés, de a következők közül legalább kettő előfordul: 40 évnél idősebb beteg, egy- vagy kétoldali extensio, illetve a szisztolés vérnyomás <90 Hgmm. Az ICP↑ monitorizálása és kezelése önmagában is fokozza a kedvező esetekben alacsonyabbat is. Tartós ICP↑ esetén ismételt CT javasolt a növekvő, vagy újonnan keletkezett laesiók kizárására. A kamrakatéter a monitorozás legajánlatosabb eszköze, mert pontos, olcsó, és alacsony a szövődményráta és egyben kezelésre is használható. Ha a CPP ≥70 Hgmm, jelentősen csökken a halálozás. CPP ≥70 Hgmm érdekében normovolaemiát tartunk fenn centrális vénás katéter segítségével. Ennek hatástalansága esetén alfa-agonista szerekkel kiegészítve azonban emeli a tüdőszövődmények számát.

Az ICP↑ kezelésének eszközei alkalmazási sorrendben: kamrai liquordrenázs, hiperventiláció, ozmodiuretikum, nagy dózisú barbiturát, dekompresszív craniectomia.

Agresszívebb és prolongált HV-t a hospitális kezelés szakában nem alkalmazunk a lehetséges kedvezőtlen hatásai miatt. ICP↑-vel rendelkező betegek 20%-ánál az agyi metabolizmushoz képest fokozott vérátáramlást találtak, ami HV-val csökkenthető, de nincs bizonyíték arra, hogy a HV ilyen esetekben kedvezően befolyásolná a kimenetelt. $PaCO_2$ ≤30 Hgmm mértékű HV csak juguláris oximetria monitorozásával együtt ajánlható. A mannitol 0,25–1 g/kg dózisban, intermittálva, a szérumozmolaritás ellenőrzése és a normovolaemia megtartása mellett alkalmazható. Gyógyszeresen nem befolyásolható ICP↑ esetén a dekompresszív craniectomia is megpróbálható. Egyes szerzők igen kedvező eredményekről számolnak be. Nagy dózisú barbiturát csak hemodinamikailag stabil betegen, felépüléssel kecsegtető sérülés esetén, egyéb kezelések kimerülésekor javallható. A korai hypothermia egy multicentrikus tanulmányban nem bizonyult hatásosnak. A profilaktikus antiepileptikus gyógyszerelés és glukokortikoid adása sem ajánlható (lásd *2. táblázat*).

Prognózis. A 24 órán belüli prognózisjelzőknek a hozzátartozók tájékoztatása és a korlátozott erőforrások használata szempontjából van jelentősége. A rossz kimenetel következő korai jellemzőit sorolják fel: újraélesztés utáni GCS 3–9 esetén az érték egyenesen arányos a kimenetellel, magasabb kor (60 év felett) esetén emelkedik a halálozás, felvételkor hypotensio, fénymerev és tág pupillák, felvételi CT-eltérések, mint agytörzs körüli cisternák hiánya, subarachnoidealis vérzés, contusio vagy vérzés okozta középvonal áttolás. A ret-

2. táblázat

	ICP <25 Hgmm	ICP >25 Hgmm	Beékelődés
Normovolaemia (CVP 5–10 Hgmm)	+	+	+
Artériás középnyomás (≥90 Hgmm)	+	+	+
CPP (≅ 70 Hgmm)	+	+	+
Liquordrenázs	+	+	+
$PaCO_2$	35	30-35	25-30
Mannitol	-	±	+
Szedálás/ Relaxálás	-	+	+

rospektív feldolgozásokból kialakított prediktív modellek sajnos prospektíve nem mutatkoztak használhatóknak.

Az elmúlt 30 évben a mortalitás 55%-ról 30%-ra, illetve az elmúlt pár évben 20%-ra javult az ICP és a CPP együttes kezelésével. Ezzel egyidőben nem igazolódott az a félelem, hogy az intenzív kezelés előretörése csak a vegetatív túlélők számát növeli, mert azok aránya stabilan 5–10% körül mozog. A felépülés minősége a kezdeti és a másodlagos sérülésektől, a kezelés hatásosságától és valószínűleg a sérült genetikai adottságaitól függnek.

Futó Judit dr.

A klinikus és a laboratórium

Az immunszupprimáltak pneumóniája: A bronchoszkópia és az újabb diagnosztikus technikák szerepe. Baselski, V. és mtsa (Department of Pathology, 899 Madison Ave., Room 576M, Memphis, TN 38163 USA): Semin. Respir. Infect., 2000, *15*, 144–161.

Immunszupprimáltak alsólégúti infekciója esetén gyors etiológiai diagnózisra, és mielőbbi megfelelő terápiára van szükség. A veleszületett és szerzett immunhiányos állapotokban, illetve az utóbbi alcsoportjaiban különböző patogénekre lehet számítani. A diagnosztikus megközelítés nehéz, mert a kórokok változnak és az előzetes antimikrobás kezelés a mikrobiológiai leletek értékelését nehezíti.

A légúti fertőzések diagnózisa céljából mikroszkópos vizsgálat, tenyésztés, antigénkimutatás, szerológia, valamint molekuláris technikák alkalmazása lehetséges. A molekuláris technikák közül elsősorban a nukleinsav-hibridizációs tesztet végzik. Ez a módszer igen érzékeny, hátránya azonban, hogy nem alkalmas az infekció/kolonizáció elkülönítésére, valamint – mivel specifikus vizsgálatról van szó – csak a *feltételezett* diagnózis bizonyítására/kizárására alkalmas.

Etiológiai diagnózis felállítására alkalmas a noninvazív (köpet, nasopharyngealis váladék) és az invazív módon (különböző bronchológiai módszerrel) nyert légúti váladék, valamint vér (tenyésztés, antigénmeghatározás, molekuláris tesztelés), szérum (szerológiai vizsgálat), vizelet (antigénmeghatározás). Ha noninvazív módon megfelelő anyag nyerhető, először mindenképpen ennek vizsgálata alapján kell tájékozódni a leggyakoribb légúti kórokozók irányában. Amennyiben ez nem lehetséges, bronchológiai módszerrel vesznek anyagot. Így a vizsgálati anyag kontaminációjának valószínűsége csökken, de a beteg esetleges felülfertőzésének lehetősége nő. Ha a bronchológiai úton nyert anyag vizsgálata nem informatív és a beteg állapota romlik, illetve a kórokozó ismerete várhatóan terápiás következménnyel jár, immunszupprimáltak esetében a nyílt tüdőbiopszia végzése indikált.

E beteganyag kivizsgálása során hangsúlyozottan fontos a klinikus, a klinikai mikrobiológus és a patológus szoros együttműködése. Az adott laboratóriumban elvégezhető vizsgálatok értékét, költséghatékonyságát és a további terápiával kapcsolatos lehetséges hatását kell mérlegelni és ezek alapján megfelelő diagnosztikus protokollt kidolgozni. A protokoll követése azonban nem lehet merev, szükség esetén a kivizsgálás menetét rugalmasan változtatni kell.

Károlyi Alice dr.

Nosocomialis pneumóniák (NP) laboratóriumi diagnózisa. Mayer, J. (Overton Brooks VAMC /111 ID/, Department of Medicine, 510 East Stoner Ave., Shreveport, LA 71101, USA): Semin. Respir. Infect., 2000, *15*, 119–131.

NP-nek nevezzük azt a tüdőgyulladást, amely 48 órával a kórházi felvétel *után* alakul ki és a felvétel idején lappangó fertőzés *kizárható*. Az NP az USA-ban a második leggyakoribb kórházi fertőzés, amely legtöbbször a gépi lélegeztetetteknél fordul elő. Az NP mortalitása 20–50%. Általában bakteriális fertőzés okozza, éspedig Gram-negatív baktériumok és S. aureus. Az anaerobok és a vírusok etiológiai szerepe nem pontosan ismert. Az NP kórismézése nehéz, a post mortem vizsgálatok szerint a téves diagnózisok aránya 29–38%.

Az oki kórisme meghatározására alkalmasak a légúti váladékok (köpet, endotrachealis aspirátum, bronchoszkóposan vett anyagok), vér, endotrachealis és transthoracalis aspirátum. A mintavételt lehetőleg az antimikrobás kezelés megkezdése, illetve az antibiotikum-váltás előtt kell végezni.

A légutakból származó anyagok vizsgálatát célszerű a sejtösszetétel vizsgálatával kezdeni. A kvantitatív tenyésztés a szemikvantitatív módszernél jobb, segítségével a kolonizáció és infekció között is különbséget lehet tenni.

A különböző vizsgálati anyagok diagnosztikus értéke

– *Vértenyészet:* szenzitivitása alacsony (8–20%), de pozitív eredménye igen értékes információ. Minden NP-s betegnél el kell végezni.

– *Köpettenyésztés:* nem specifikus és eredménye nem prediktív az etiológiai ágensre, mivel a pozitivitást gyakran kolonizáció okozza.

– *Endotrachealis aspirátum:* könnyen elvégezhető, rizikó nélküli anyagvételi módszer. Sajnos az infekció és a kolonizáció/kontamináció ez esetben is nehezen különíthető el. Hátránya, hogy az anyagvétel és a feldolgozás módszere nem standardizált, valamint, hogy – újabb vizsgálatok szerint – eredménye gyakran nem reprodukálható.

– *Védett kefével* vett minta szenzitivitása, illetve specificitása a tüdőbiopsziás anyag hisztopatológiai vizsgálatához képest 36, illetve 50%.

– *Hörgőmosó folyadék* szenzitivitása 69, specificitása 88% az antibiotikummal még nem kezelt esetekben, míg a már előkezeltek esetében sokkal alacsonyabb. Nagy előnye, hogy lehetőséget ad az intracelluláris kórokozók felismerésére is.

– *Transthoracalis aspiráció* nem intubált betegek esetében a „klasszikus" anyagvételi módszerek eredményét szignifikánsan javítja.

A laboratóriumi diagnózis hatása a klinikai gyógyeredményre. Az invazív és noninvazív anyagvételi módszerek eredményességét számos vizsgálatban tanulmányozták. Az invazív anyagvétel eredménye alapján gyakran történik gyógyszerváltás, de a mortalitás nem javul. Ugyanakkor a gépi lélegeztetettek esetében a korán kezdett adekvát kezelés a halálozást csökkenti. Az ismert és az ismeretlen etiológiájú NP-k mortalitása között nincs szignifikáns különbség, de a késői (>24 óra) halálozás alacsonyabb volt azokban az esetekben, ahol a kórokozó ismert volt.

Nem tisztázott, hogy az NP etiológiai diagnózisának felállítására alkalmazott invazív módszerek közül melyik a legjobb. Újabb vizsgálatok szerint az endotrachealis aspirátum kvantitatív tenyésztése ugyanolyan

információt ad, mint a bronchológiai módszerekkel vett anyagoké.

Károlyi Alice dr.

Totál plazma homocisztein-meghatározás: Egy új enzim immunomérés és a HPLC módszer összehasonlítása. Fermo, I., Mazzola, G., D'Angelo, A. és mtsa (Laboratory of Chomatographic and Separative Techniques and Coagulation Service, Department of Laboratory Medicine, IRCCS H San Raffaele, Milan, Italy): Thromb. Haemost., 2000, *83*, 968.

Az elmúlt két évtizedben számos tanulmány mutatta a mérsékelt, állandó hyperhomocysteinaemia szerepét az atherosclerosis és a thrombosis kialakulásában. Számos módszert fejlesztettek ki meghatározására, amelyek közül a legtöbb HPLC (High Performance Liquid Chromatography)- analízisen és fluoreszcens detekción alapul. Mostanában vezették be a teljesen automatizált immunomérést, ami fluoreszcens polarizációs detekciót (FPIA) használ (Abbot Imx automata).

A szerzők a két módszert (immuno, HPLC) hasonlították össze. Mivel a kutatók munkahelyén metioninadás után rutinszerűen végzik a vizsgálatot, a tanulmányt 4–60 μmol/l-es tartományban végezték. Nátrium-citrátos plazmát használtak s a mintákat a feldolgozásig –80 °C-on tartották. Az Abbott-tesztben a homocisztein S-adenozilhomocisztеinné (SAH) alakítják S-adenozilhomocisztein-hidroláz enzimmel. A mérés monoklonális antitestet használ, ami a SAH-t és fluoreszkáló analógját köti. Azokat a mintákat, amelyekben a HPLC-analízis során 50 μmol/l-nél magasabb koncentrációt mértek, fiziológiás sóval 1:1 arányban hígították (a gyártó ajánlása szerint). A kromatográfia során a diszulfidhidakat $NaBH_4$-gyel redukálták, merkaptopropionilglicin volt a belső standard, a származékképzést ammónium-7-fluorobenzo-2-oxa-diazol-4-szulfonsavval végezték és fluoreszescens detekciót alkalmaztak a fordított fázisú HPLC-szeparáció után.

Az eredményeket standard lineáris regresszióval hasonlították össze. A mediánok és a tartományok a következők voltak: 16,6 (4,55–64,9) FPIA-val és 14,8 (4–61,2) HPLC-vel. A lineáris regresszió r értéke 0,987 volt. A két módszer közti eltérés szignifikánsan emelkedett az átlagértékek emelkedésével. Ezt az eltérést az adatok logtranszformációjával próbálták kiküszöbölni. Az újabb adatfeldolgozás azt mutatta, hogy a két módszer között arányos eltérés van, amit a különböző kalibrátorok és az eltérő analítikai elvek okozhatnak. Ezért újabb tanulmányok szükségesek a homocisztein-meghatározás standardizálására.

Kovács Ferenc dr.

Közegészségügy, járványügy

Közegészségügyi felkészülés a biológiai terrorizmusra az Egyesült Államokban. Khan, A. S., Morse, S., Lillibridge, S. (Centers for Disease Control and Prevention [CDC] Atlanta, USA): Lancet, 2000, *356*, 1179.

Több esemény – az iraki és volt szovjetunióbeli biológiai fegyverkezési program és arzenál megismerése, terrorista támadások világszerte – az amerikai adminisztrációt a polgári biovédekezés kidolgozására késztette. Ismertté vált a kémiai és biológiai anyagok polgári lakosság elleni alkalmazási lehetősége és az ezzel való fenyegetés. Ez felhívta a figyelmet a lakosság sebezhetőségére és az ilyen típusú támadások elleni küzdelem megszervezésének a szükségességére. Kimondatott, hogy az amerikai népességet védeni kell nagyszámú biológiai és kémiai ágenstől, köztük olyanoktól, amelyeket katonai alkalmazásra fejlesztettek és tárolnak. A közegészségügyi rendszerbe való megfelelő beruházás a legjobb polgári védekezés a bioterrorizmus ellen és elrettentésként is hat. A válaszlépések egyúttal a technológiát, az információs rendszereket és az orvostudományt is fejlesztik. A bevezetett képzési program révén az Egyesült Államokban a közegészségügyi intézetek epidemiológusai és laboratóriumi személyzetei felismerik és azonosítani tudják a ritka és szokatlan eseteket is. Az első eredményeket az új rendszer már meg is hozta, az USA-ban jelentkező nyugat-nílusi lázra való gyors reagálással.

Elismerték a közegészségügy kulcsszerepét a bioterrorista akciók felderítésében és kezelésében. A Kongresszus 121 millió USD-t szavazott meg a nemzeti epidemiológiai és laboratóriumi rendszer fejlesztésére, a szükséges gyógyszerek felhalmozására.

Létrehozták a tömegáldozatokkal járó esetleges esemény kezelésére a Nemzeti Katasztrófaegészségügyi Rendszert, továbbá az USA Epidemiológiai Intelligence Service-t, amely speciális epidemiológusokat és „betegségdetektíveket" képez ki.

A lehetséges kórokozókat több csoportba sorolták (elismerve, hogy a felsoroltakon kívül mások is bevetésre kerülhetnek). Az *A* csoportba olyanok tartoznak, amelyek könnyen szélleszthetők például aeroszol formájában, emberről emberre terjednek tömeges megbetegedéseket okozva, magas letalitásúak, ezért nagy a fertőzés közegészségügyi jelentősége, megjelenésük pánikot idézhet elő. Mindezek a közegészségügyi hálózat széles alapú, speciális felkészülését és akcióit igénylik. Ilyen fertőző ágensek: a himlő, anthrax, pestis, botulizmus, tularaemia, ebola, Marburg, lassa kórokozói. A himlő ellen új diagnosztikumokat, gyógyszereket és vakcinákat fejlesztenek, mivel lehetséges, hogy ilyen víruskészítmény nagy területek felett szétpermetezhető aeroszol formájában létezik, méghozzá Irakon és Észak-Koreán kívül is. Régebben ezt a Szovjetunióban gyártották, ahol most a kutatókat rosszul fizetik, ezért azok olyan országokba költöznek, ahol anyagilag jobban megbecsülik őket.

A *B* veszélyességi csoportba azok a kórokozók tartoznak, amelyek közepes morbiditást és alacsony mortalitást okoznak, de könnyen disszeminálhatóak. Ezek egyszerűbben „szerezhetők be", tehát inkább alkalmazásra kerülhetnek. Identifikálásukhoz szükséges a diagnosztikus laboratóriumok kapacitásának és a betegségfelügyelet speciális növelése. Ilyenek: Q-láz, brucellosis, alfavírus kórokozók, ricintoxin, Staphylococcus-enterotoxin. Ide számítanak az élelmiszer vagy a víz által terjesztett Salmonella, Shigella, Escherichia coli, cholera törzsek is. Az *A* csoportbeliek elleni felkészülés itt is segítséget jelent, mint például tetracyclin felhalmozása.

A *C* csoportba tartoznak az újonnan jelentkező kórokozók, amelyek tömeges elterjedése magas morbiditást és nagyszámú halálozást okoz: Hantavírus, haemorrhagiás láz, encephalitis vírus, gyógyszerrezisztens tbc. Ezeket amúgy is alaposan vizsgálják az újonnan megjelenő fertőző betegségek ellenőrzési programja keretében.

A közegészségügyi felkészülés alapja, hogy a bioterrorizmusra a választ helyi szinten kell megadni. Ennek a válasznak jól begyakoroltnak és gyorsnak kell lennie, mivel csak rövid idő áll a profilaxis rendelkezésére. Az időben történő válasz a közösségben végzett aktív járványügyi surveillance tevékenységen, főleg a ritka járványügyi események és szokatlan betegségformák felderítésén múlik.

A CDC ösztöndíjakat létesített a nagyvárosokban a felkészülésre. A Bioterrorizmusellenes Felkészülési és Válasz Program az alábbi öt alapvető fontosságú területre koncentrál: felkészülés és megelőzés; felderítés és kimutatás; laboratóriumi diagnózis; válasz; információadás. A programhoz hozzátartozik a népegészségügyi szakember és a bioterrorizmus ellen felkészült szakember 24 órás elérhetősége minden helységben.

A CDC a helyi és az állami egészségügyi szervekkel együttműködik. Az egész országra kiterjedő telekommunikációs hálózatot építenek ki, segítendő a betegség felderítését, a diagnosztikus eredmények gyors közlését és a vészhelyzeti választevékenységet. A hálózat részt vesz a közegészségügyi szolgálat munkatársainak a továbbképzésében.

A bioterror támadások klinikai tüneteinek a gyors felismerése, továbbá a népegészségügyi hatóságokkal való kapcsolataik megerősítésére készítik fel a klinikusokat. Az előkészületek magukban foglalják még a különböző hazai szakmai és civil szerveződésekkel és a nemzetközi szervezetekkel való együttműködést.

Alapvető fontosságúnak tartják a népeség informálását, a kapcsolattartást a médián át, hogy csökkentsék a terroristák pánikkeltő és napi életritmust megakadályozó lehetőségeit.

A nagy probléma az, hogy sose tudható, hogyan, mikor, mivel és hol akarnak a terroristák támadni. Ez azonban nem ok a fentiekben leírt felkészülés elmulasztására.

[Ref.: Hasonló előkészületek megtétele nálunk is igen hasznos és szükséges lenne.]

Dési Illés dr.

Lipidológia

Lipoprotein(a): Epidemiológia és terápiás lehetőségek. Kassner, U., Thomas, H.-P., Steinhagen-Thiessen, E. (Virchow Klinika, Lipidambulancia/ LDL-apheresis, Berlin, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1337–1343.

Az 1963-ban először Berg által leírt lipoprotein(a) partikulumról mind a mai napig ismereteink hiányosak, illetve ellentmondásosak. A szerzők rövid áttekintést nyújtanak az elmúlt évtizedekben összegyűlt adatok alapján a lipoprotein(a) [továbbiakban lp(a)] és az érrendszeri megbetegedések összefüggéséről, valamint az emelkedett lp(a) szintjének terápiás befolyásolási lehetőségeiről.

Több prospektív vizsgálat 10–15 éves követéses eredményei igazolták, hogy az emelkedett lp(a)-szintek és az ISZB között egyértelműen pozitív összefüggés áll fenn. Két újabb vizsgálat igazolt nagyobb arányban restenosist azokban a PTCA-n átesett betegekben, akiknek az lp(a)-szintjük emelkedett volt. A koszorúerek fokozott atherosclerosisa mellett a cerebrovascularis betegségeknél is igazolták a pozitív összefüggést. Egy 1998-as kanadai vizsgálat látszólagos negatív eredménye alapján a szerzők véleménye szerint az emelkedett lp(a)-szint elsősorban az emelkedett LDL-koleszterin-szinttel együtt fejti ki érfalkárosító hatását.

A klasszikus lipidcsökkentő gyógyszerek közül eddig csak a nikotinsavval sikerült reprodukálható és szignifikáns lp(a)-szintcsökkentést elérni, amely talán az lp(a)-szintézis gátlásával magyarázható. Sajnálatos módon a nikotinsav jelentős mértékű mellékhatása (flush, gasztrointesztinális panaszok) miatt a betegek tartósan a kívánatos nagy dózisban (4 g/nap) nem tudják szedni a gyógyszert. Az újabb nikotinsav-származékok (acipimox, niceritrol) jóval kedvezőbb lipidcsökkentő terápiás lehetőségnek bizonyulnak, csak éppen az lp(a)-szintet csökkentő hatásuk hiányzik (acipimox) vagy marad el jelentősen (niceritrol) az ősvegyületétől. A fibrátokkal történt próbálkozások eredménye ellentmondásos, egyes irodalmi adatok alapján a fenofibrátnál és a gemfibrozilnál találtak mérsékelt lp(a)-szint-csökkenést. Az eddig forgalomban lévő sztatinok és epesavkötő gyanták semlegesnek bizonyultak az lp(a)-szinttel szemben. Az egyéb gyógyszerek között említett isotretionin ugyan 25%-os lp(a)-szint-csökkenést eredményezhet, de mellékhatásai (triglicerid és transzaminázok emelkedés) miatt klinikai használata korlátozottnak tűnik. A metforminnal és egy új acil-CoA-koleszterin-aciltranszferáz (ACAT)-gátlóval (Cl-1011) végzett vizsgálatok reménykeltő 42–73%-os lp(a)-szint-csökkenésről számoltak be. Az ösztrogén adása nőknél mintegy 10–50%-os lp(a)-szint-csökkenést eredményezett több vizsgálat alapján. Férfiaknál az ösztrogén hasonló hatást nem mutatott, az anabolikus szteroidok azonban lp(a)-szint-csökkenést okoztak. Sajnos a szteroidok nemkívánatos mellékhatásai miatt a hosszú távú kezelésre alkalmatlannak tűnnek. Míg a szomatotropin (STH) emeli, addig az inzulin-szerű növekedési faktor 1 (IGF-1) csökkenti az lp(a) szintjét. A háttérben felvetik az inzulin esetleges közvetítő szerepét, amennyiben az említett két vegyület hasonlóképpen változtatja az inzulin szintjét is.

A táplálkozási zsírsavak közül a transz-zsírsavak és a sztearinsav emelik az Ip(a) szintjét. A tengeri halakban található n-3 telítetlen zsírsav azonban 14%-os csökkenést eredményezett egy 1995-ös vizsgálat szerint. Az alkohol rendszeres fogyasztásánál is alacsonyabb lp(a)-értékeket találtak. Az eddigi vizsgálatok alapján a rendszeres testmozgásnál inkább emelkedő lp(a)-tendencia mutatkozik, ellentétben lipidanyagcserére gyakorolt egyéb kedvező hatásokkal.

Ma az egyetlen hatásos, bizonyított és reprodukálható lp(a)-szint-csökkentő kezelést a specifikus LDL/lp(a)-aferezis jelenti. Mindegyik használatos eljárással (például HELP, DALI, Immunadsorptio) akutan 43–75%-ban csökkenthető az emelkedett Ip(a) szintje *(erről a referáló az OH 1994; 135, 11. számában számolt be)*. Egy regensburgi vizsgálatban specifikus lp(a)-aferezissel a PTCA utáni restenosis előfordulását is sikerült csökkenteni. A szerzők az LDL-aferezis indikációjának a 80 mg/dl feletti lp(a)-szintet jelölik meg, ha mellette az LDL-koleszterin szintjét nem tudjuk gyógyszerrel 2,6 mmol/l alatti értékre szorítani, illetve egyértelmű az atherosclerosis progressziója.

Az összefoglaló szerint amíg várjuk az új, hatásos lp(a)-szintet csökkentő gyógyszereket, nem marad más lehetőség, mint az egyéb ismert és befolyásolható rizikótényezőt eliminálni, illetve ahol lehetőség van rá, ott adott esetben az LDL-aferezis kezelést alkalmazni.

[Ref.: Magyarországon még mindig egzotikus valaminek tűnik az lp(a),

hiszen meghatározása csak 1-2 anyagcsereközpontban lehetséges (az izoformákat nem is említem). Persze a jelen terápiás összefoglaló alapján is kijelenthetjük, hogy a hazai elszomorító halálozási statisztikák nem ezen új laboratóriumi paramétertől fognak megjavulni. Igenis az egyéb rizikótényezők eliminálása (például dohányzás) és agresszív csökkentése (például testsúly, LDL-koleszterin, vércukor, vérnyomás) a cél továbbra is!

Az egyetlen hatásosnak tűnő gyógyszerrel sajnos nemcsak a flush miatt van baj. Sokkal kedvezőtlenebb, hogy a nikotinsav (nem a származékok!) emeli a vércukor- és a húgysavszintet is, amely egy multimetabolikus kisiklás esetén akár kontraindikációt is jelenthet.]

Reiber István dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

B-csoportú Streptococcus II-es típusú tok-poliszacharida-tetanustoxoid konjugált vakcina alkalmazása egészséges nőkön. Baker, C. J. és mtsai (Dept. Pediatr., Baylor coll. Med., Houston TX, USA): J. Infect. Dis., 2000, *182*, 1129–1138.

A B-csoportú Streptococcusok domináns patogének újszülöttek és anyjuk számára, de bizonyos esetekben más felnőttekben is okozhatnak invazív fertőzést. A szülés előtt alkalmazott antibiotikum-profilaxisnak köszönhetően 1993 és 1998 között 65%-kal csökkent az újszülöttek fertőzése – 1000 élveszülésre 1,7-ről 0,6-ra és úgy becsülik, ezzel 1998-ban 3800 újszülöttfertőzést és 200 halállal végződő esetet sikerült megelőzni. Ennek ellenére 1988-ban B-csoportú Streptococcus okozta invazív fertőzések száma 16 888 volt, amely a felnőttek 12%-ában, az újszülöttek 4%-ában fatálisan végződött.

A szerzők szerint az antibiotikus profilaxis nem, csak egy polivalens vakcinálás lehet végleges megoldás. 1990-ben a B-csoportú Streptococus Ia, Ib, II, III és V-ös típusú tok-poliszacharidáját tetanusztoxoiddal konjugálják és ez a vakcina modellkísérletben szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a nem konjugált tok-poliszacharida magában.

A jelen vizsgálatokban a polivalens vakcina elővizsgálatait végezték el egy II-es típusú tok-poliszacharida-tetanusztoxoid konjugált vakcinával. E vakcinával és egy nem konjugálttal 18–45 éves nem terhes nőket oltottak be. Mindkét vakcinatípus jól tolerálhatónak bizonyult. A vakcinálást követő 2 hét múlva vizsgálva, a konjugált vakcina szignifikánsan magasabb IgG-, IgM- és IgA-választ váltott ki. Az immunválasz protektív hatására utalt, hogy a titeremelkedés szoros korrelációban volt az *in vitro* mért opsinophagocytosissal.

[Ref.: A közlés abból a szempontból figyelemre méltó, hogy tok-poliszacharida vakcinákat nem proteinkonjugált formában alkalmaznak felnőttek esetén, a konjugált formát csak 2 évesnél fiatalabbak esetén alkalmazzák, esetleg 5 éven aluliaknak javasolják (miután a tok-poliszacharida 18 hónap alatt nem immunizál és 2–5 év között csak átmeneti védettséget nyújt immunológiai memória nélkül). A konjugált vakcinaforma feltehetően más ágensek viszonylatában is szignifikánsan hatékonyabb, s így megfontolandó.]

Kétyi Iván dr.

A Chlamydia trachomatis tartós cervicalis perzisztálásának igazolása omp 1 genotipizálás segítségével. Dean, D., Suchland, R. J., Stamm, W. E. (Children's Hospital Oakland Res. Inst., Oakland, CA, USA): J. Infect. Dis., 2000, *182*, 909–912.

Fiatal nők esetén áll fenn az ismétlődő Chlamydia trachomatis szexuális fertőződés legnagyobb rizikója. Még fontosabb, hogy ismételt fertőzések nagyobb valószínűséggel vezetnek komolyabb következményekhez, mint például medencei gyulladások, méhen kívüli terhesség és terméketlenség, melyek perzisztens fertőzéseknek is következményei lehetnek. Ilyen irányú vizsgálatok egyaránt kimutattak ismételt fertőzéseket, más és azonos szerovariánsokkal egyaránt. Más szerovariánsok kimutatása reinfekcióra utal, míg azonos szerovariáns lehet perzisztencia következménye. Ennek bizonyítása azonban nem könnyű, hiszen az azonos szerovariáns eredhet a nem kezelt szexuális partnertől, másrészt számos tanulmány kimutatta a Chlamydia-DNS, vagy -antigén jelenlétét az endometriumban – negatív tenyésztési eredmény mellett, az antibiotikus kezelés után. Állatkísérletben, ill. más Chlamydia speciesekre (C. psittaci vonatkozó vizsgálatok inkább csak indirekt bizonyítékokat szolgáltattak a perzisztálás mellett.

A szerzők 552 nőt vizsgáltak, akiknél 2 éven belül háromnál többször észleltek rekurrens infekciót. Ezek közül 130-nak (24%) a rekurrens fertőzése azonos szerovariánssal történt – és 45%-ban ez az epidemiológiailag nem domináns C szerovariáns volt. Végezetül a vizsgálatokat 7 nő 45 izolátumára korlátozták, akik egy ötéves periódusban 3–10 rekurrens infekciót szenvedtek el. A C. trachomatis törzseket az omp 1 génre vonatkozóan genotipizálták. Négy beteg esetén valamennyi izolátum azonos genotípusú volt, míg 2 nőnél az első és utolsó izolátum között 1, ill. 2 aminosavváltozást észleltek csupán, míg a 7. esetben egy ritka szerovariáns – Ja – perzisztált. Mindezek alapján igazoltnak látják a perzisztálást. Kizárták annak lehetőségét, hogy a perzisztáláshoz a törzsek antibiotikum (doxycyclin, azithromycin)-rezisztenciája vezetett volna – valamennyi izolátum megtartotta szenzitivitását. Figyelemre méltó a C szerovariáns dominanciája, hiszen a D, E és F szerovariánsok dominálnak és a vizsgált területen a B szerovariáns is gyakori volt. A C szerovariánst általában kevésbé virulensnek tartják – így nem zárható ki annak lehetősége, hogy más domináló, virulensebb szerovariánsok csak rövidebb ideig perzisztálnak, míg a C rendelkezik egy olyan biológiai sajátsággal, mely a tartós perzisztáláshoz vezet.

[Ref.: Ismert, hogy a C. trachomatis mintegy 10 szezovariánsa, a D-K szerovariánsok szexuálisan terjedve akut stádiumban ulceratív urogenitalis fertőzéshez vezetnek (ún. non-gonorrhoeás urethritis). Főleg nők esetében azonban gyakori a krónikus, tünetmentes forma. Miután az ágens a vizelettel ürül, előfordul autoinfekció, mely zárványos conjunctivitishez, ill. az ún. „uszoda-conjunctivitis"-hez vezet. A fertőzött anya újszülöttjében is zárványos conjunctivitis lép fel, de mintegy 10%-ban pneumonia is kialakul.

A Chlamydia genus mindhárom speciesére, így a C. pneumoniaere és a C. psittacire is jellemző a perzisztencia, az utóbbi esetében igaz ez eredeti gazdaállataira, a madarakra. A perzisztálás feltehetőleg a Chlamydiák sajátos ciklusára – elemi test – reticu-

laris test – elemi test és szigorú intracelluláris jellegére vezethető vissza.]

Kétyi Iván dr.

A nga és a NAD glikohidroláz/ADP-riboziltranszferáz-aktivitás molekuláris epidemiológiája streptococcus toxikus sokk szindrómát okozó Streptococcus pyogenesben. Stevens, D. L. és mtsai (Dis. Sec., Vet. Aff. Med. Center, Fort St. Boise, JD, USA): J. Infect. Dis., 2000, *182,* 1117–1128.

A 80-as évek közepétől nőtt az invazív Streptococcus pyogenes-fertőzések – toxikus sokk szindróma, fasciitis stb. – előfordulási aránya. Mindezek virulenciafokozódásra utalnak, de az ismert virulenciafaktorok – M. proteinek, streptolysin O, vagy az A, B pirogén toxinok – nem adtak erre kielégítő magyarázatot. Más virulenciafaktorokat keresve, a szerzők vizsgálni kezdték az extracelluláris NADglikohidrolázt (NADáz). Ez az enzim, miután hasítja a β-NAD-ot a ribóznikotinamid kötésben redukálja az intracelluláris NAD mennyiségét és a potens vazoaktív nikotinamidot produkálja. Ezenfelül rendelkezik a ciklikus ADP-ribózt képző sajátsággal, mely az intracellulárisan raktározott kalciumot mobilizálja. Továbbá, hasonlóan más bakteriális NADáz-hoz riboziltranszferázként is funkcionál, melynek során a NAD-ról lehasított ADP-ribózt olyan kulcsproteinekhez kötheti cellulárisan, melynek végeredménye a sejtfunkciók felbomlása lesz.

A szerzők 125 1976 és 1989 között izolált invazív S. pyogenes törzset vizsgáltak és a tisztított NADáz N-terminális aminosav-szekvenciája alapján az adatbázisból azonosították a nga szekvenciát, melyre kifejlesztett PCR megkönnyítette az epidemiológiai vizsgálatokat. Továbbá a NADáz riboziltranszferáz aktivitását és annak hatását eukaryota sejtfunkciókra.

Határozott és szoros összefüggést észleltek a NADáz aktivitása és az izolátum invazivitása között. Az invazív törzsek >40%-a M-1 és M-3 típusnak bizonyult, de további fontos M-típusoknak találták az M-4, M-6, M-12 és M-28-at, NADáz-aktivitás tekintetében. A reumás lázat leggyakrabban kiváltó M-5 és M-18 típusok következetesen NADáz-negatívak, viszont a pharyngitisből gyakran izolálható M-1, M-12 és M-4 típusok, legalábbis az 1988-túl máig izolált törzsek tekintetében NADáz-pozitív sajátságúak. Ez nem meglepő, hiszen az invazív S. pyogenes többnyire torok-eredetű.

Meglepő, hogy az 1957-ben, majd 1976-ban izolált M-1 típusú törzsek NADáz-negatívak. Az adatok arra utalhatnak, hogy 1988 körül, amikor ez az M-típus gyakorivá vált az invazív fertőzésekben, aktiválhatta a NADáz képességet. A szerzők elemzése szerint nem a NADáz gén aktiválása történt, hanem egy regulátorelemé, mely lehetővé tette az enzim kifejeződését.

Az ADP-ribozil csoportok – úgy tűnik – fehérjékhez az argininen keresztül kötődnek és ez arra utalhat, hogy a „célprotein" az aktin lehet. Az számos toxin hatásmechanizmusának ismeretéből világos, hogy az aktin károsodása a citoskeleton összeomlásához vezet. A NADáz *in vitro* megfigyelhető citológiai hatása mindenben megfelel az aktinkárosodásnak.

Végezetül a szerzők hangsúlyozzák, hogy vizsgálataik ezen a szinten inkább csak spekulatíve határozták meg a NADázt, mint virulenciafaktort.

[Ref.: Már a bemutatott vizsgálatok is elegendő adatot szolgáltattak arra, hogy a NADáz enzimet toxinnak, virulenciafaktornak tekintsük. Az kétséges, hogy eltérő klinikai manifesztációk, mint a nekrotizáló fasciitis, vagy a toxikus sokk szindróma erre az egyetlen virulenciafaktorra lennének visszavezethetők.

Határozottan érdekes – bár nem meglepő – annak megállapítása, hogy az M-1 hogyan akvirálta a NADáz expressziós képességét. Egyet azonban hangsúlyozni kell, ebben az esetben nem új kórokozó tulajdonság lépett fel. A Lancetben annak idején leírt és a napi sajtó által felkapott néhány nekrotizáló fasciitis esetet nem egyetlen klón okozta és ez igaz a streptococcalis toxikus sokk szindrómára is, szemben például a Staphylococcus aureus toxikus sokk szindrómával, melyet egyetlen – TSS-1-et termelő klón okoz.]

Kétyi Iván dr.

A trópusi és nem trópusi bőr- és garatfertőzéseket okozó A-csoportú Streptococcusok molekuláris epidemiológiája. Bessen, D. E. és mtsai (Yale Univ. Med. School, Dept. Immunol. Pbl. Hlth, New Haven, CT, USA): J. Infect. Dis., 2000, *182,* 1109–1116.

A A-csoportú Streptococcusok, a Streptococcus pyogenes súlyos fertőzések, mint toxikus sokk szindróma, vagy nekrotizáló fasciitis okozására képes, mégis leggyakrabban enyhe megbetegedéseket – pharyngitis, vagy impetigo – vált ki. A pharyngitis, impetigo előfordulási aránya a populáció függvényében és szezonálisan is változik. A mérsékelt égöv alatt, É-Amerikában, Európában télen a pharyngitis mindennapos, míg a kevésbé gyakori impetigo nyári jelenség. Számos trópusi régióban, mint Ausztrália északi régiójában az impetigo lényeges gyakoribb, mint a pharyngitis – minden szezonalitás nélkül.

A S. pyogenes törzsek epidemiológiai célú tipizálására vagy a felszíni fibrilláris M-típust határozzák meg szerológiailag, vagy az M-protein géneket *(emm)* nukleotidszekvencia alapján. A két módszer eredménye kitűnően kongruál. Az eddigi epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a legtöbb M-típus (M-1, M-3, M-5, M-6, M-12, M-18, M-19 és M-24) pharyngitis-asszociált, míg az impetigo eredetű törzseknél a szerológiai módszer gyakran nem tipizálható M-antigéneket talált. Az *emm*-tipizálás bevezetése azzal az eredménnyel járt, hogy a trópusi régiókból izolált impetigo törzsek új *emm* típusok. Bár >150 *emm*, vagy *emm*-szerű típust ismerünk – evolúciósan ezek 4 fő filogenetikus vonalra (szubfamília = SF) vezethetők vissza és 5 alapvető mintázatot alkotnak (A=SF1; B=SF1-SF1; C=SF1-SF3; D=SF4-SF1-SF3 és E=SF4-SF2-SF3). Az eddigi tipizálási tapasztalatok szerint az A-C-szubfamíliába tartozók alapvetően a pharynxhoz asszociálódnak, míg a D-szubfamília tagjait döntően impetigóból izolálják, az E-szubfamília mindkét szövettel asszociálhat.

A szerzők ausztrál őslakók tünetmentes pharyngealis és pyodermalis eredetű S. pyogenes törzseit vizsgálták *emm*-tipizálással. Bár tüneteket a pharynxból izolált törzsek nem okoztak, döntő többségükben az A-C-szubfamíliába tartoztak és ezek a törzsek csak az izolátumok 16%-át alkották. A D-szubfamíliába tartozó törzsek a bőrt preferálták. Az A-C-mintázatba tartozó törzsek 70%-át impetigóból izolálták, jelezve, hogy a szöveti preferencia nem abszolút.

[Ref.: Régóta elfogadott, hogy egyes M-típusok elsősorban légúti, mások bőrfertőzésekben dominálnak. Az, hogy

mérsékelt égövön nyáron, vagy hogy a trópusokon a bőrfertőzések dominálnak, nem kelthet meglepetést – hiszen a kevésbé fedett bőr könnyebben fertőződhet, másrészt az izzadságtól, kisebb sérülésektől fogékonyabb is.

Talán meg kell jegyezni, hogy a légúti M-típusokhoz tartoznak többnyire azok a S. pyogenes törzsek is, melyek autoimmun következményeket váltanak ki.]

Kétyi Iván dr.

Nefrológia

Korai cardiovascularis betegség krónikus veseelégtelenségben. Baigent, C., Burbury, K., Wheeler, D. (Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, UK, Department of Nephrology, Univ. Hosp. Birmingham, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, UK): Lancet, 2000, *356*, 147–152.

A vesepótló kezelésre szoruló betegek között a cardiovascularis betegségek rizikója fokozott. Az USA-ban a 45 év alatti, dializált betegek kardiális eredetű mortalitása (malignus ritmuszavar, cardiomyopathia, myocardialis infarctus, asystolia, tüdőödéma) százszoros az átlagpopulációhoz képest. A fokozott rizikó már 150 μmol/l szérumkreatinin felett statisztikailag is kimutatható. Eddig a randomizált tanulmányokból a veseelégtelen betegeket általában kizárták, így nincsenek megbízható adatok a körükben előforduló cardiovascularis betegségekről. A cikk írói több tanulmány összevetésével elemzik a predialitikus krónikus veseelégtelenségben előforduló cardiovascularis betegségek lehetséges rizikófaktorait. A terápiás lehetőségek meghatározása (koleszterincsökkentő szerek, antihipertenzívumok, aszpirin, D-vitaminok, antioxidánsok) jelentős epidemiológiai előnnyel járna. Az átlagpopulációban a leggyakoribb szívbetegség a coronariák atherosclerosisa, a dializált betegeken 30–70%-ában balkamra-hipertrófiával, kongesztív szívelégtelenséggel is számolni kell. Az újonnan krónikus dialízis programba kerülő betegek kórelőzményében kb. 10%-ban szerepel infarktus, 25%-ban angina. A mérsékelt azotaemia stádiumában a relatív rizikó másfélszeres az ISZB és háromszoros a stroke vonatkozásában.

A veseelégtelenség okozta hipertónia volumentúlterheléssel, nátriumretencióval, szimpatikus hiperaktivitással, reninangiotenzin rendszeri aktivációval, a keringő endogén vazoaktív anyagok akkumulációjával jellemezhető. Fiatal betegeken prolongált 10–20 Hgmm-es diasztolés nyomásnövekedés 1,6–2,5-szeres rizikónövekedést jelent ISZB-re és 1,8–3-szoros rizikónövekedést dilalatív cardiomyopathiára.

Veseelégtelenségben trigliceridben gazdag lipoproteinek akkumulációjával kell számolni, elsősorban a VLDL- és IDL-szint növekszik, a NDL-szint csökken. Nephroticus mértékű proteinuriás betegeken az LDL-szint növekedése az ISZB-rizikó 1,4-szeres fokozódását okozza. A veseelégtelenségben észlelhető LDLkoleszterin-szint (0,1–0,2 mmol/l-rel) -növekedés 1,2–1,4-szeres ISZB-rizikót okozhat. Az Lp(a) veseelégtelenségben (kb. 0,2–0,4 mmol/l), ill. nephroticus proteinuriában (0,8–1,2 μmol/l) észlelt növekedése szintén fokozott ISZB-rizikót eredményez.

A mikroalbuminuria nemcsak diabéteszes betegek között jár fokozott ISZB-rizikóval és bal kamrai hipertrófia, myocardialis ischaemia gyakoribb kialakulásával, hanem az esszenciális hipertóniásnak tartott, mérsékelt azotaemiások között is.

Predialitikus veseelégtelenségben a plazma homociszteinszintje tipikus esetben 5 μmol/l fölé emelkedik, ami önmagában átlagosan 1,5-szörös ISZB-rizikót jelent.

Kevés bizonyíték van arra, hogy az albuminszint-csökkenés vagy a CRP-szint-emelkedés direkt módon cardiovascularis betegséget okozna. A fibrinogénszint 1 g/l-rel történő növekedése mérsékelt veseelégtelenségben 1,8-szoros ISZB-rizikót jelent.

A veseelégtelenség progressziójával egyre súlyosabbá váló, eritropoietinhiánnyal magyarázható anémia szintén cardiovascularis rizikófaktor. Az 5 g/l-es hemoglobin-csökkenést a balkamra-hipertrófia 1,3-szoros rizikóját jelenti. Dializált betegeken 10 g/l-es hemoglobin-csökkenés 1,3-szoros dilatatív cardiomyopathia rizikóval jár. A veseelégtelenség korai fázisában alkalmazott eritropoietin-kezelés – már igazolt balkamra-hipertrófia esetén – hatékonyan lassítja annak további progresszióját.

További multicentrikus, prospektív tanulmányokra lenne szükség a mérsékelt veseelégtelenség stádiumában lévő fiatal vesebetegek rizikófaktorainak felmérése céljából. Hosszú távú klinikai követésük segíthet az egyes rizikófaktorok szerepének pontosításában, effektív terápiás lehetőségek meghatározásában. Kiemelendő a diabéteszes betegek fokozott cardiovascularis rizikója. Az ismert, esetenként a veseelégtelenség direkt következményének is tartható rizikófaktorok mellett (például hypertonia, dyslipaemia), nem zárható ki speciálisan az uraemiás állapottal (esetleg immunszuppresszív kezeléssel vagy a dialízis-precedúrával) összefüggő rizikófaktorok létezése sem.

[Ref.: Az ASN-2000 konferencia ajánlása szerint a veseelégtelen betegeken tudatosan keresni kell a már meglévő cardiovascularis betegségeket, a deklarált rizikófaktorok ellen erélyes kezelést kell kezdeni, coronaria-betegségben idejében adekvát revascularisatiós beavatkozás szükséges.]

Mácsai Emília dr.

Neurológia

A hipothalamus-hypophysis-mellékvese tengely működészavara sclerosis multiplexben. Bergh, F. T. és mtsai (Max Planck Institute of Psychiatry, Neurology, München, Germany): Neurology, 1999, *53*, 772.

A sclerosis multiplex (SM) pontos oka nem ismert, feltehetően több tényező is szerepet játszik kialakulásában, ezek közé tartozik első helyen az autoimmunitás. Az immunrendszer negatív visszacsatolások révén szabályozott. Az endokrin rendszer befolyással van az immunfolyamatokra és fordítva. Az elmúlt években többen kimutatták már a hypothalamus-hypophysis-mellékvese (H-H-M) tengely hiperaktivitását SM-ben (megemelkedett bazális és stimulált ACTH- és kortizolszint *in vivo*, nagyobb méretű mellékvesék és megnövekedett CRH-mRNS-transzkripció a hypothalamus sejtekben post mortem szövettani mintákban). Jelen vizsgálatban 60 SM-es beteg prospektív vizsgálatát végezték el, arra keresve választ, hogy a neuroendokrin működészavar az egyes kórformákban (primer progresszív, shubokban zajló, ill. szekunder progresszív) milyen mértékű. 33 betegnél a rövid ACTH-tesztet is elvégezték a primer mellékvese-túlműködés kizárása céljából.

Módszer: a 60 SM-es beteg a vizsgálatot megelőző 6 hónapban nem kapott glükokortikoid-, ill. immunszuppresszív kezelést és más betegségük nem volt. A kontrollcsoport 29 egészséges egyénből állt. Meghatározták a bazális kortizol- és ACTH-szintet, 33 egymást követő esetben elvégezték az ACTH-tesztet (Synacthen iv, majd a kortizolválasz mérése bizonyos időpontokban a plazmában), majd az összes esetben elvégzésre került a dexamethason szuppressziós, ill. dexamethason-CRH kombinált teszt (dexamethason per os a teszt előtti este, majd bolusban adott hCRH, ezt követően kortizol- és ACTH-mérés 1,5 órán át 15 percenként).

Eredmények: Az SM-es betegek mindhárom csoportjában szignifikánsan magasabb volt a plazma kortizol- és ACTH-koncentrációja. Az egyes csoportok között pedig erősen szignifikáns különbség mutatkozott a H-H-M tengely aktivitásában: a shubokban zajló forma esetén csak mérsékelt, a krónikus, másodlagosan progrediáló formában közepes, míg a primer progrediáló formában jelentősen emelkedett aktivitás volt kimutatható. Továbbá, szignifikánsan nagyobb aktivitásfokozódás volt a (Kurtzke-skála szerint mért) súlyosabb állapotú betegeknél. Nem volt összefüggés a hiperaktivitás és a korábban lezajlott shubok száma, a depresszió fennállása, ill. a korábbi szteroidkezelés között.

Jelenleg nem tudni, hogy mivel magyarázható SM-ben e neuroendokrinológiai elváltozás. Talán a betegeket több stressz éri a betegségük miatt. Viszont ez ellen szól az, hogy a hiperaktivitás nem mutatott összefüggést a depresszióval. Egy másik magyarázat lehet, hogy a citokinek, ill. gyulladásos mediátorok károsítják a központi idegrendszer glükokortikoid-receptorainak működését, vagy pedig ezen anyagok a vérben, ill. a liquorban keringve aktiválják a hypothalamust és a hypophysist, fokozva a CRH és ACTH kiáramlását. Másik lehetséges magyarázat, hogy a betegség direkt módon károsítja a hypothalamust, ill. a hypophysist, a plakkok ezen területeket involválják. Ezen összefüggést vizsgáló kutatások még nem történtek, bár esetleírás már volt az irodalomban. A szerzők véleménye szerint a legelfogadhatóbb magyarázat az, hogy a betegség károsítja a különböző agyterületek felől a hypothalamushoz érkező rostokat, a különböző gátló és serkentő faktorok egyensúlya pedig a hiperaktivitás irányába mozdul el.

Érdekes kérdés, hogy a H-H-M tengely hiperaktivitása milyen klinikai következményekkel jár, hiszen a megnövekedett kortizolszint a szövetek glükokortikoidokra adott válaszának adaptációjához vezet és így az immunrendszer kicsúszhat a mellékvese szteroidok által mediált endogén gátlás alól, megnövelve ezzel az autoimmunitás esélyét. További kérdés, hogy mi van előbb, tehát nem lehet-e, hogy az SM gyakrabban fordul elő olyan egyénekben, akinek a H-H-M tengelye a különböző stresszorokra eleve túlérzékenyen reagál? Végül: a neuroendokrin működészavar gyógyszeres rendezése milyen hatással lehet a betegség lefolyására? E számos tisztázatlan kérdés további kutatásokat igényel.

Mód Gabriella dr.

A spradikus Creutzfeldt–Jakob betegség transzfúzióval való átvitelének lehetősége: esettanulmányok rendszerezett tapasztalatai. Wilson, K. és mtsai (Division of General Internal Medicine, University of Ottawa, Canada): BMJ, 2000, *321*, 17–19.

Úgy tűnik, hogy manapság a korábbi alapos tanulmányokból levonható újabb ismeretek szerzésének időszakát, a metaanalízisek korát éljük. Legalábbis erre utal az is, hogy Kumanan Wilson és munkatársai korábbi közlemények átnézésével és eredményeik összevetésével megkísérelték meghatározni a Creutzfeldt–Jacob betegség (C-J-D) transzfúzió során való átvitelének valószínűségét.

A betegségről annyit tudunk, hogy sporadikus formáiban a későbbi betegekbe bekerült patológiás prionprotein váltja ki a neuronok és gliaelemek saját prionproteinjeinek alfa-hélix formából béta-lemezés szerkezetbe való konformációváltozását, mely ezen fehérjék kicsapódását és a betegségre jellegzetes üregek, a szivacsos agyi károsodás létrejöttét eredményezi.

Joggal merült fel szerzőkben annak a gondolata, hogy az eddig ismert bejutási (részben szövettranszplantációhoz kapcsolódó) útvonalak mellett lehet-e szerepe a transzfúziónak, mely az autotranszfúzió kivételével lényegében szintén nagy mennyiségű idegen szövet bevitelének tekinthető. Mint minden ritkán előforduló betegség esetén, így itt is (1 000 000 lakosból évi 1 eset) az eset-kontroll vizsgálat (case-control study) látszott megfelelőnek.

Szerzők a Medline 1966 januárjától 1999 januárjáig és az Embase 1988–1999-ig terjedő adatbázisainak átnézésével válogatták ki azokat a cikkeket és összefoglalókat, melyek közvetlen utalást tartalmaztak arra, hogy vizsgálták a sporadikus C-J-D-ben szenvedők lehetséges korábbi transzfúzióinak összefüggését. Nézték az előfordulási arányok mellett az egyes tanulmányok megalapozottságát is.

Munkájukban 5 tanulmány adatait vették figyelembe (kettő az Egyesült Királyságból, egy-egy Japánból, Ausztráliából és Európából származott), melyek összesen 2479 betegről adtak felvilágosítást. Mindössze egy olyan tanulmány volt közöttük, ahol az elsődleges cél a transzfúzióval történő átvitel tanulmányozása volt. Háromban korban és nemben megfelelő belgyógyászati és neurológiai betegek szerepeltek kontrollként, míg kettőben hasonlóképpen megfeleltetett általános népességi adatokat használtak az összehasonlításra. Valamennyi tanulmányban a nemzetközileg elfogadott ún. Masters-kritériumokat használták a betegek azonosítására. Az ún. összehasonlítási arány (odds ratio) a C-J-D betegség transzfúzióval való átvitelére 0,54 és 0,89 közé esett, míg a kombinált hányados 0,70-nek adódott, a 95%-os konfidenciaintervallum határai 0,54 és 0,89 voltak.

A fenti adatok annak tendenciáját mutatták, hogy a transzfúzióban részesültek között kisebb arányban fordultak elő sporadikus C-J-D-s esetek, mint a kontrollokban. Egy tanulmányban ez a különbség statisztikailag szignifikánsnak mutatkozott. Két tanulmány foglalkozott a transzfúzió és a betegség kezdete között eltelt idővel, egyik öt éven belülinek, míg a másik átlagosan 174 hónapnak találta a lappangási időt. Egy tanulmány volt, ahol az átviteli dózis-hatás viszonyait tanulmányozták és azt találták, hogy a kapott transzfúziók számával jelentősen csökkent a betegség előfordulása, de ez a csökkenés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

Szerzők ezen adatokból arra következtetnek, hogy nem látszik valószínűnek, hogy a betegség kialakulása transzfúzióhoz lenne köthető. Inkább

arra utalhatnának az adatok, hogy kevesebb betegség fordult elő azokon, akik korábban vérátömlesztésben részesültek, mint azokon, akik nem, azaz a kontrollszemélyeken, ez azonban feltehetően nem igaz. Ennek lehetséges okaként felhívják a figyelmet ezen tanulmányok korlátozott voltára, mely a kontrollok kiválasztásának módjából és a korábbi transzfúziók körülményeinek hibás visszaidézéséből adódott. Gondosan megtervezett esettanulmányok lennének szükségesek a transzfúzióval való átvitel pontos tisztázásához.

Természetesen ezek a részeredmények nem alkalmazhatók az ún. új variáns C-J-D betegségre, mely a szarvasmarhák szivacsos agykárosodásával mutat szoros összefüggést és melynek klinikai tünetei is jelentősen eltérnek a tárgyalt sporadikus formától.

Járdánházy Tamás dr.

Patológia

A klinikai diagnózis és a boncolás szerepe. Baron, H. J. (Gastroenterology Division, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA): J. R. Soc. Med., 2000, *93*, 463–466.

A kórboncolás története rendkívül gazdag múltra tekint vissza. XVIII. és XIX. századi vélekedések szerint az orvostudomány fejlődése, a betegségek eredetének és hatásainak felderítése a gondosan elvégzett boncolásoktól volt várható.

A XX. században a kórboncolások száma mégis csökkenni kezdett. Ennek megakadályozására az Egyesült Államokban több mozgalmat is indítottak, ezek azonban hatástalanok maradtak és a kórboncolások száma azóta is – mind az Egyesült Államokban, mind a világ számos más országában – folyamatosan csökken.

Értelemszerűen merül fel a kérdés, milyen okok állnak ennek a jelenségnek a hátterében?

Egyrészt az elhunytak hozzátartozóinak ellenállása, akik elsősorban kegyeleti okok miatt nem egyeznek bele a boncolásba.

Fontosak a finanszírozási szempontok is: a kórboncolás költségei egyre emelkednek, a költségvállaló személye ugyanakkor gyakran tisztázatlan.

A kórboncolások számának változására az elhunytak életkora is hat: az idősebb korban elhunytak ritkábban kerülnek kórbonctani vizsgálatra, mint a fiatalabbak.

Számos szakmai tényező is a boncolások számának csökkenését támogatja. Ezek között különösen jelentős a klinikusok érdektelensége, ellenérzése, amely szemléletet tanítványaiknak is átadják.

Tanulmányok sora foglalkozik azzal, hogy megmutassa, milyen gyakran tár fel a kórboncolás olyan jelentős kórképeket, amelyeket, ha idejében felismernek, akkor a beteg élete megmenthető lett volna (I. típusú hibák), illetve amelyek időben való felismerésével sem lehetett volna a halált megelőzni (II. típusú hibák). Másik két osztályt képeznek azok a minor diagnosztikai hibák, melyek a végkimenetelt valószínűleg nem (III. típusú hibák), vagy biztosan nem (IV. típusú hibák) befolyásolták volna. Az első típusú hibák gyakoriságát a legtöbb felmérés 10 és 20% közé teszi.

A hibák kórbonctani feltárásának természetesen csak akkor van értelme, ha ennek következménye a betegellátás javulása. A gyakorló orvosok talán túlzott magabiztosságból azonban úgy tűnik, nem használják ki a tapasztalatszerzésnek ezt a lehetőségét. Ennek is betudható, hogy a hibagyakoriság szinte minden évben ugyanakkora. A leginkább félrediagnosztizált kórképek közé különböző fertőzések, daganatos kórképek: hasi, valamint szív- és érrendszeri katasztrófák tartoznak.

Az amúgy elkerülhető diagnosztikai tévedések hátterében nem annyira a szakmai tudás hiánya, mint inkább az adott eset orvosi megítélésének helytelensége, gondatlanság és figyelmetlenség áll. Ez a rutin szűrővizsgálatok elmulasztását, a diagnosztikus elképzeléshez nem illeszkedő leletek és panaszok figyelmen kívül hagyását, a vizsgálatok nyomon követésének hiányát, az idült betegekben kifejlődő új megbetegedések észrevétlenül hagyását, a fizikális vizsgálat időnkénti megismétlésének elmulasztását jelenti, illetve nagyon gyakran a röntgenvizsgálatok mindenhatóságába vetett hit az, ami a hibát okozza.

Amennyiben a gyakorló orvosok felkészültek arra, hogy tanuljanak a kórboncolás során felfedett hibáikból, úgy a kórboncolás hagyományainak újjáélesztésével teremthetjük meg azt a minőségi etalont, mely nélkül a diagnosztikus szakmák teljesítményének javulását nehezen tudjuk elképzelni. Virchow tette fel a kérdést, miszerint mit segítsenek az általunk magasztalt izgalmas újítások, amíg nem tudjuk, mi ellen küzdünk.

Szepessy Edit dr.

Ritka kórképek

Hepatitis syphilitica. Petrova, E. és mtsai (Klinik für Dermatologie und Venerologie, Alexander-Universitätsklinik, Sofia, Bulgaria): Akt. Dermat., 2000, *26*, 378.

A hepatitis syphilitica diagnózisa nehéz. A hepatitisvírusokkal történő gyakori kevert infekció miatt sokan kétségbe vonják a syphilises májkárosodás lehetőségét. A kórismét a pozitív syphilis-tesztekkel és a hepatitis más kóroki tényezőinek a kizárásával bizonyítjuk.

A 23 éves nő kéthetes letargia és 38 °C-ig terjedő láz miatt került a fertőző osztályra. Az arcán lévő fekélyt mint „Herpes simplexet" kb. 2 hónap óta eredménytelenül kezelték. A felvételkor generalizált nyirokcsomóduzzanatot, sárgaságot és hepatosplenomegaliát találtak. Az előzetes diagnózis akut vírushepatitis volt, ampicillin-terápiát kezdtek.

Másnap a törzsön és a végtagokon diffúz, makulosus, vörösbarna kiütések jelentek meg. A tenyereken és a talpakon néhány göbcsét, a genitáliákon condyloma latumot és a bal szájzug mellett nagy, fájdalmatlan, vastag pörkkel fedett indurált papulát észleltek, gyulladásos jelek nélkül. A fekélyben treponemát nem találtak.

A süllyedés 60 mm/h, az összbilirubin 194 μmol/l, az ASAT, ALAT, GGT aktivitása emelkedett, az AP 96 U/l, az IgG és IgM szintje magas volt. A vírushepatitis markerei negatívak lettek. A syphilis diagnosztikai tesztjei közül a VDRL, TPHA, FTA pozitív, a TPI 28%, negatív volt. Autoantitesteket nem tudtak kimutatni. A szerológiai vizsgálatok a vírusbetegségeket kizárták.

A leletek és a pozitív szerológiai tesztek alapján szekunder syphilis diagnózisát állították fel hepatitis syphiliticával. Tíz napon át napi 4×2 milió I. E. penicillint adtak. Az 5. kezelési nap a labortesztek a hepatitis fellángolását mutatták. Ekkor a szerológiai syphilis-tesztek erősen pozitívak voltak: VDRL, TPHA, TPI 68%.

6 és 12 hónap múlva az összes májfunkciós teszt normális, a hepatitis markerek negatívak voltak, egyedül a TPHA volt pozitív 1:160 hígításban.

Az akut hepatitis sárgasággal a kezeletlen syphilis ritka szövődménye. Főleg férfiakban fordul elő, nőkben szokatlan. Esetünkben rendkívüli még: 1. A csupán penicillinre gyógyuló, az ulcus durum elemeiből felépülő, nagy, pörkkel fedett papula. 2. A szekunder syphilisnél fennálló negatív TPI-teszt. 3. A hepatitis ismert okait kizárták, így azt csak a syphilis okozhatta. 4. A penicillin-kezelés alatt Jarisch-Herxheimer reakció lépett fel. A májenzimek szintje, az antitreponema ellenanyagok titere tovább emelkedett és pozitívvá vált a TPI.

Kollár Lajos dr.

Sebészet

Vastagbélrák ureterosigmoidostomia után. Huang, A., McPherson, G. A. D. (Department of Colorectal Surgery, Wycombe Hospital, Buckinghamshire, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 2000, *76*, 579.

A működő ureterosigmoidostomia helyén kifejlődő vastagbélrák ismert késői szövődmény (az első ilyen észlelést 1929-ben közölték). E kockázat csökken az anastomosis áthelyezésével. A szerzők betegén ez utóbbi beavatkozás ellenére rák fejlődött ki az eredeti anastomosis helyén.

A 41 éves férfit végbélvérzés miatt vették fel; más bélpanasza nem volt. Hároméves korában rhabdomyosarcoma miatt húgyhólyag-eltávolításon és ureterosigmoidostomián esett át. Hét évvel később ismétlődő pyelonephritise miatt uretereinek szájaztatását áthelyezték a sigmahatárra, s ezzel egyidejűleg ilealis vezetéket is implantáltak. Vizsgálatakor fizikai eltérést nem találtak, de a radiológiai lelet a sigmában laesióra utalt. Laparotomia: az előző transzplantációs helyről körülírt daganatot távolítottak el, mely szövetileg mérsékelt fokban differenciált adenocarcinomának bizonyult. Mivel a 14 eltávolított nyirokcsomó közül 4-ben áttétet találtak (Dukes C), a betegnek adjuváns kemoterápiát adtak (5-fluorouracilt + folsavat).

Az ureter-sigma anastomosis helyén kifejlődő rák kockázata 100–550-szerese az egészségeseken várható vastagbélrák-gyakoriságnak, sőt, ha az anastomosist a beteg 25 éves kora előtt alakították ki, 7000-szerese. A latenciaidő átlagban 21 év (6–50 éves szélső értékekkel).

A vastagbélhámmal közvetlenül érintkező vizelet kiemelkedő szerepet játszik a varratvonali rák keletkezésében. Az étrendben szereplő nitrátokból ugyanis nagy töménységben másodlagos aminok jutnak a vizelettel a vastagbélbe, melyek a karcinogén N-nitrozo komponensek bakteriális aktivációját eredményezik. Más elméletek szerint sebészi és mechanikus trauma, extrém elektrolitkoncentráció, valamint idült irritáció is szerepelhet e karcinogenezis kóroktanában. A szerzők szerint egyértelmű az oki összefüggés betegük rákja s az előző anastomosisra rendszeresen bejutó vizelet között, annak ellenére, hogy a daganat csak hosszú idő után keletkezett a már régóta nem működő stoma helyén (ekkora latenciaidő nem szokványos).

Lényeges, hogy az ilyen anastomosissal bíró betegeket rendszeresen és gyakran kell ellenőrizni: évente szkópia + okkult vér keresése a székletben. Ezáltal természetesen egyéb rendellenességek is felismerhetők (polypus, dysplasia, más rák). Mások szerint az anastomosis után 2 évvel szkópiát csak 5 évenként kell végezni, viszont évente ajánlatos a kiválasztásos urográfia, s negyedévenként a székletvizsgálat. A rák kórismézését nehezíti a nemritkán hosszú latenciaidő; erre mind az orvosok, mind a betegek figyelmét fel kell hívni. Az intézeti szakemberek pedig az ilyen anastomosissal bírókat tekintsék fokozottan veszélyeztetetteknek. Ily módon van csak esély ezen iatrogén vastagbélrákok időbeni felismerésére.

Major László dr.

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelmig térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

Szeged M. J. V. Önkormányzat Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat (Szeged, Tisza L. krt. 97.)

felvételre keres 2 fő szemész szakorvost és 2 fő bőrgyógyász szakorvost

AZ ÁLLÁSOK AZONNAL BETÖLTHETŐK. BÉREZÉS MEGEGYEZÉS SZERINT.

Felvilágosítás, jelentkezés: dr. Gaál István igazgató főorvosnál. Telefon: 06 (62) 420-529

KÖNYVISMERTETÉSEK

Jákó János: Betegágytól betegágyig
Medicina Könyvkiadó Rt.
Budapest, 2000. 315 oldal

A könyv, címéhez híven, gondolatmenetében valóban mindig a betegágytól indul ki és esetelemzések, saját eredeti vizsgálatok, összefoglaló tanulmányok 30 fejezetén keresztül vezeti el az olvasót a szerző által a belgyógyászaton belül előszeretettel, s nemzetközileg is elismert szinten művelt és kutatott diszciplínák – hematológia, haemostaseologia, immunológia, fehérje-patológia, hepatológia és határvidékeik – számos időszerű kérdéskörének jobb megismeréséhez, elméleti és gyakorlati síkon egyaránt.

Minden fejezet alapját *Jákó professzor*nak – részben tanítványaival közösen írott – egy-egy dolgozata képezi, az elmúlt 10 év terméséből. A közleményekben részt vett munkatársak közül itt a többszörösen, illetve első szerzőként is előfordulókat említhetjük meg: *Arató Miklós, Domján Gyula, Hasitz Ágnes, Fenyvesi András, Kaszás Ilona, Pető Iván, Pető Mónika, Schopper János, Szabó Tamás, Vályi-Nagy István.*

A munka *tartalmi súlypontjait* jól tükrözi az egyes témákra fordított összterjedelem. Így kiemelhetők – mint tárgykörönként 25 oldalt meghaladók – az immunpatológiai betegségek, a mastocytosis, a plasmacsere-plasmapheresis-haemapheresis, az idült hepatitisek területéről írott fejezetek, s ugyancsak súlypontinak tekinthetők a monoklonális kórképek, a thrombophilia, a citokinek, az amyloidosis egyenként 15–25 oldalra kiterjedő témakörei is. A kisebb volumenű – 5–15 oldalnyi – tanulmányok (Wilson-kór, ismeretlen eredetű láz, recidív polychondritis, a coeruloplasmin immunkémiai analízise, interferon-terápia malignomákban, hypereosinophil syndroma stb.) igényessége nem marad el a többrétű megközelítésben bemutatott témákéhoz képest.

Szerkezetileg a fejezetek a részletek vonatkozásában – műfaji különbségeikből eredően – természetesen eltéréseket mutatnak, közös szemléleti alapjuk azonban gondolati építőelemeik rendszerének, a kérdéskörök megközelítési módjának lényegi egységét eredményezi.

A *bevezetőkben* a szerző felvázolja a tárgyalt téma történelmi alakulásának főbb állomásait, megalapozva így a mai álláspont kifejtését és mélyebb megértetését. Rendszerint ugyanitt ismerteti (és pontos fogalmi definíciókkal világítja meg) a vonatkozó modern terminológiát, valamint a tanulmány célját, kérdésfelvetését. A tárgyalt kórképek *patogenezisét* – annak lehetséges verzióit is körbenjárva – több oldalról, fejlődési dinamikájuk érzékeltetésével mutatja be, s mindig jelzi, ha az éppen dominánsnak vélt kórmechanizmus még nem tekinthető véglegesen elfogadottnak.

A kóresetek, illetve kutatási eredmények ismertetését követő *Megbeszélés* fejezetrészek, sohasem formálisak, hanem a tárgy összefoglaló átgondolásából eredő logikus kérdésfeltevéseket s az ezekre adható válaszok valódi, elemző diszkusszióját jelentik. Ennek során a kóreredet, a diagnosztikai módszerek, a terápiás lehetőségek megközelítésében az alapvető elméleti megfontolások és a mindennapi gyakorlat szempontjai egyaránt teret kapnak. A teória és a praxis szerencsés egyensúlya egyébként az egész munkát jellemzi. A fejezetek zömének a végén a lényeget tömören összefoglaló *következtetések* találhatók, majd pedig a minden tanulmányhoz csatlakozó modern *irodalomjegyzék* következik. Ez utóbbi többnyire arányos, de néhány esetben – mint például a haemapheresis dolgozat 173 tételes, szinte monográfikus igényű hivatkozási listáját tekintve – itt már túlméretezettnek tartható.

A fejezetek bőségesen *illusztráltak*, mondanivalójukat összesen 136 ábra és 126 táblázat teszi szemléletessé. Az ábrák jó minőségűek, s ahol tárgyuk indokolja (kórszövettani metszetekről, vér- és csontvelőkenetekről, a betegek bőrelváltozásairól készült fényképek) – ilyen az ábrák több mint egyharmada – színesek. A táblázatok a tárgyalt témák jelentős részét tömörítik egyszerű, jól áttekinthető, didaktikus formában. A dokumentáció egészéből különösen a kitűnő szerkesztésű folyamatgrafikonok és anyagcserevázlatok, a hematológiai sejtfejlődés sémás rajzai, az immunelektroforézis vizsgálatok eredményeinek demonstratív felvételei, a jól áttekinthető diagnosztikai és terápiás algoritmusok, valamint a kórképek klinikai és laboratóriumi jellegzetességeit összegyűjtő és összehasonlító táblázatok érdemelnek külön kiemelést.

Egészében a könyv jelentéstartalma a különben önmagukban is információgazdag fejezeteinek egyszerű mennyiségi összességén jóval túlmutat. A szerző nem csupán tárgyi tudást közvetít – noha nemes továbbképző szenvedélye átsugárzik egész munkásságán –, hanem a szó teljes értelmében kíván tanítani: a konkrét ismeretanyagon túlmenően, közvetlenül vagy implicit formában, átadja gondolkodásmódját, orvosi mentalitását is, melyet betegközpontúság és realitásérzék jellemez. Az előbbi a problémák meghatározóan klinikusi, gyógyító orvosi szemléletű megközelítésében, az utóbbi a valós lehetőségek (idő- és költségtényező, kockázat-előny) folyamatos mérlegelésében jut kifejezésre. Hangoztatja a gondosan felvett kórelőzménynek, a beteg megfigyelésének, a világos és részletes kórlapvezetésnek ma is érvényes jelentőségét, szembeállítva mindezt a sokszor túlzottan leletorientált, a korábbi („örökölt") diagnózisokat automatikusan átvevő, felületesen dokumentálható klinikai gyakorlattal, mely részben a kedvezőtlen külső körülményekből is következik.

A tanulságos és együttgondolkodásra késztető könyv – melynek igényes kivitelezése a Medicina Könyvkiadó és a Széchenyi Nyomda (Győr) munkáját dicséri – ajánlható minden belgyógyásznak és külön is a fiatal kollégáknak: kiválóan alkalmas ugyanis arra, hogy miközben olvasójának szakmai képzettségét növeli, orvosi szemléletét is magasabb szintre emelje.

Keller László dr.

Csoma Mária: Medicina in nummis 1974–1994
Magyar orvosi érmek katalógusa
Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár
Budapest, 2000

Közhely, hogy a medicinális numizmatika és falerisztika az orvostörténelem fontos, kiegészítő forrása, amely a kisméretű és marokba fogható domborművészet eszközeivel igyekszik megörökíteni az ismert és kevésbé

ismert személyek, események, intézmények és felfedezések sorát. Valamire való múzeum ma már elképzelhetetlen érem- és jelvénytár nélkül, de az országszerte elosztottan létező magángyűjtemények szintén gazdag anyagot őriznek.

Hazánkban természetesen a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum a gyógyítással kapcsolatos kisplasztikai dokumentumok legfontosabb „gyűjtőmedencéje", hiszen a rejtett tárlók ritka darabjai vásárlás vagy ajándékozás útján, előbb-utóbb oda kerülnek. Ezt a nemzetközileg is számon tartott kollekciót először a *Huszár Lajos–Varannai Gyula* szerzőpáros dolgozta fel a teljesség igényével és annak az esetlegességével. A szokásos hiányküszöb öt százalékos mértékét ugyanis ők sem tudták elkerülni. A szép kék fedelű katalógus 1977-ben jelent meg, az akkori főigazgató *Antall József* előszavával. Szellemi háttérnek ott húzódott meg a Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztálya, a másoknak máig példát mutató szervezettségével. Tekintettel a hosszú átfutási időre, a Huszár–Varannai már 1973-ban lezárult, szinte amikor az orvosi vonatkozású érmek száma ugrásszerűen kezdett emelkedni. Az élő klasszikusok: *Borsos Miklós, Búza Barna, Csúcs Ferenc, Madarassy Walter* és *Reményi József* mellé felnőtt egy fiatal nemzedék, listájukat nehéz lenne fel- és rangsorolni. Egy rövid recenziónak aligha ez a feladata. A szakmát képviselő kisplasztika egyre nagyobb népszerűsége szükségessé tette a Huszár–Varannai, röviden HV folytatását, s az azóta előkerült darabokkal való kiegészítését. Amikor a múzeumi éremtár élére *Csoma Mária* került, a feldolgozás a már többször említett szerzőpároséhoz hasonló szakszerűséggel folytatódott, azon reményben, hogy a közben Szegeden, Pécsett, Debrecenben és Nyíregyházán megjelent katalógusokkal kibővítve, biztosan nyomdát kap majd a *Medicina in nummis* fővárosi kötete, előbb az 1974–1994 közötti két évtizedre szorítkozva. A darabszámok emelkedésére jellemző, hogy amíg a HV-ban a 16. századtól 1973-ig számítva 2032 tétel található, addig az új rövid szakasz 1632-t mutat.

Csoma Mária az elődei munkáját folytatva, módosított rajta. Kissé bizarr, hogy amíg szögesdróttal szegélyezett vasfüggöny mögül kukucskáltunk nyugatra, a szöveges adatok ismertetése angol nyelvű volt, addig az egyre nyitottabbá váló világunkban magyar. Ámbár az a gyakorló gyűjtőket aligha zavarja.

Az új kötetnek gazdagabb, szebb és áttekinthetőbb a képanyaga. A mellékelt fotók a cizellált fémfelület illúzióját keltik. Bordázata nem esik szét a harmadik kinyitásra. A kétnyelvű „Tárgy és ikonográfiai mutató", valamint az „Intézmények mutatója" megkönnyíti a tájékozódást. A Huszár–Varannai 29 fejezete a környezetvédelem tárgykörével 30-ra bővült, jelezvén annak időszerűségét.

E rövid ismertetés papírra vetője felette örül a méltó kiadványnak. A következő kötetre remélhetőleg nem kell újabb évtizedekig várni. Önállósulnak, osztódnak a szakmák, szaporodnak a rendezvények, nő a kitüntetések, az alapkutatással foglalkozók és a gyakorló orvosok száma, többsávossá szélesednek a határterületek. A kórházalapítási emlékérmek mennyiségét (és remélhetőleg a minőségét) a millecentenáris ünnepségek érzékelhetően megemelték. Örvendetesen korszerűsödik a felületekre komponált jelképrendszer. Aesculapius botra tekeredő kígyóját, Tulp doktor jól ismert anatómiai demonstrációját, Achilles sebellátását lassan felváltják az egyre többet tudó és bonyolult műszerek stilizált kontúrjai. A numizmatika nyomon követi a medicina fejlődését.

Akadnak persze bocsánatos elírások: például a pécsi gerontológiai érem *Süle Tamás* kitűnő katalógusában nem a 134., hanem a 135. tétel. Kiterjedtebb lektorálással csökkenteni lehetett volna a kimaradt darabok számát, amely a HV-hoz hasonlóan kb. 5%-ra tehető.

Ezek nem befolyásolják a teljesítmény értékét, a mélyzöld fedelű kötet teljesíteni fogja feladatát.

Megjelenésétől kezdve nélkülözhetetlen lexikona lett az orvosi numizmatikusok és az egészségügy kultúrtörténetével foglalkozók nem túl népes, de annál lelkesebb táborának.

Szállási Árpád dr.

MEGJELENT

BMJ

2000. évi 5. szám

Michael Maier, Colin Blakemore, Mika Koivisto: Veszélyes-e a mobiltelefon?
M. T. E. Heafeld: A status epilepticus kezelése
David Forman, Karen J. Goodman: A gyomorrák epidemiológiája: a jelenre a múlt árnyéka vetül
John Britton, Martin J. Jarvis: Bupropion: új gyógyszer a dohányosok részére
Stuart Barton: Milyen klinikai vizsgálatokból származnak a legjobb bizonyítékok?
Robin M. Wilson: Az onkológiai szűrés a pereskedések tükrében
Richard Ashcroft: Vállaljuk a bizonytalanságot!
Koraszülöttek tartós károsodása A mobiltelefon fülhallgatóval biztonságosabb A tápszergyártók és a WHO HIV-vakcina-vizsgálatok A rollerezés okozta sérülésekről Csökken a cannabisfogyasztás a holland ifjúság körében Nem mindegy, kit bíztatunk szoptatásra! Több a hirtelen csecsemőhalál a bölcsődékben, mint otthon
Helmut Woelk, a Remotiv/Imipramin-tanulmány közreműködői nevében: Az orbáncfűkivonat és az imipramin összehasonlítása a depresszió kezelésében
P. O. Collinson, S. Premachandram, K. Hashemi: A prognosztikailag jelentős mértékű szívizomkárosodás incidenciájának prospektív vizsgálata az intenzív osztályról elbocsátott betegek körében
R. Lee Kennedy: Kommentár: Továbblépésre van szükség az akut mellkasi fájdalom diagnosztikájában és ellátásában
Michael Thun, Thomas J. Glynn: Mire van szükség a dohányfüggőség eredményesebb kezeléséhez?
Richard Peto, Sarah Darby, Harz Deo, Paul Silcock, Elise Whitley, Richard Doll: A dohányzás, a leszokás és a tüdőrák mutatóinak alakulása Nagy-Britanniában 1950 óta: az országos statisztika és két esetkontroll tanulmány egybevetése
Giles J. Peek, Sameh Morcos, Graham Cooper: Rendszeres összefoglaló: Kóros mellkasi folyamatok
Michael Gleeson, Amanda Herbert, Aurelia Richards: Rendszeres összefoglaló: Felnőttek lateralis nyaki csomóinak kezelése
Denis St. J. O'Reilly: Pajzsmirigyfunkciós vizsgálatok – ideje újraértékelni szerepüket
Andrew W. McEvoy, Neil D. Kitchen, David G. T. Thomas: Tanulságos esetek: Agyvérzés fiatalkorban: így is egyre jobban pusztít a kábítószer
D. K. Satchithananda, D. L. Stone, A. Chauhan, A. J. Ritchie: Tanulságos esetek: A diltiazem véletlen túladagolásának következményei
James McCorinack, Trisha Greenhalgh: Értékelhetjük-e kedvünk szerint a véletlen besorolásos, kontrollos vizsgálatok eredményeit?
Etikai vita: Az agytörzsi halál: hogy történjék a gondozás, ha az elfogadott orvosi irányelvek és a vallásos meggyőződés nincsenek összhangban?
David Inwald, Immanuel Jakobovits, Andy Petros: Van lehetőség az érdekek figyelembevételére és a megegyezésre

Malcolm Fischer, Raymond F. Raper: Kommentár: Ésszerűtlen és méltatlan halogatni a kezelés leállítását
C. R. Gibbs, G. Jackson, G. Y. H. Lip: ABC Könyvek: Szívelégtelenség: A nem gyógyszeres kezelés
Rodney Jackson: A cardiovascularis betegségek kockázat-haszon arányának előrejelzésére szolgáló, átdolgozott Új-Zéland-tábla
Tudomány és a média Személyes vélemény: Emberi tényező, emberi lélek, emberi mozdony *Hangok:* Állati egészségügy

BMJ

2000. évi 6. szám

Duncan Keeley: Rákos szülők gyermekei: hogyan beszéljük meg a bajt?
Kirsten M/ller, Peter Skinh/: Az akut bakteriális meningitis kezelési irányelvei
Christopher D. Byrne, Sarah H. Wild: Bizonyítékokon alapuló terápiás beavatkozásokkal kell mérsékelnünk a cukorbetegek érszövődményeinek kockázatát
Andrew J. Krentz, Clifford J. Bailey, Arne Melander: Thiazolidin-dionok a 2-es típusú diabetes kezelésében
Stephen B. Hulley, Deborah Grady, Warren S. Browner: Statinok: kevesebb beteg kapja, mint ahánynak előnyös lenne
S. Ghosh, A. Panarese, A. J. Parker, P. D. Bull: Quinolon fülcseppek krónikus középfülgyulladásban
Ellen Nolte, Martin McKee: Az egyesült Németország tíz éve
Egyre hatékonyabb az emlőrákszűrés Nagy-Britanniában A nagy mennyiségű paracetamolfogyasztás összefüggésben állhat az asthmával Új citokinkezelés gyulladásos bélbetegségben Sok óvszer fogy Angliában Spanyolországban van a legtöbb szervdonor Parkinson-kór permetezőszerektől? Újabb eredmények a kalciumantagonistákról A brit orvoskamara elismeri az akupunktúrát
Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin, Harold C. Sox, Baruch Fischhoff, H. Gilbert Welch: A nők álláspontja a mammográfia álpozitív eredményével és az in situ ductuscarcinoma kimutatásával kapcsolatban: keresztmetszeti felmérés az Egyesült Államokban
P. James, C. J. Ellis, R. M. L. Whitlock, A. R. McNeil, J. Henley, N. E. Anderson: Összefüggés a troponin T-koncentráció és az akut ischaemiás stroke mortalitása között: megfigyeléses vizsgálat
Michael Pignone, Christopher Phillips, Cynthia Mulrow: Lipidszint-csökkentők a koszorúér-betegség primer prevenciójában: véletlen besorolásos vizsgálatok metaanalízise
Martin Bobak, Zdenka Skodova, Michael Marmot: A sörivás és a myocardialis infarktus kockázata: populációszintű esetkontroll-vizsgálat
Linda Diggle, Jonathan Deeks: A tű hosszának hatása a helyi reakciók gyakoriságára a 4 hónapos csecsemők életkorhoz kötött védőoltása során. Véletlen besorolásos, kontrollos vizsgálat
Simon D. Carley, Carole Libetta, Brian Flavin, John Butler, Nam Tong, Ian Sammy: A fülcimpából vagy a hüvelykujjból vegyünk vért a vércukorszint-meghatározással járó fájdalom csökkentéséhez?
Tim Lancaster, Lindsay Stead, Chris Silagy, Amanda Sowden (Cochrane Tobacco Addiction Review Group): A dohányzás abbahagyását elősegítő beavatkozások hatásossága: a Cochrane-könyvtár adatai
S. J. Maynard, G. O. Scott, J. W. Riddell, A. A. J. Adgey: Rendszeres összefoglaló: Akut coronaria-szindrómák: a kezelés mai elvei és gyakorlata
Karen Walker-Bone, Kassim Javaid, Nigel Arden, Cyrus Cooper: Rendszeres összefoglaló: Az arthrosis konzervatív kezelése
C. H. Polman, B. M. J. Uitdehaag: Rendszeres összefoglaló: A sclerosis multiplex gyógyszeres kezelése
M. S. Murphy, A. Sibal, J. R. Mannh: Tanulságos esetek: Tartós hasmenés és okkult vipomák gyermekeknél
Douglas G. Altman, J. Martin Bland: Statisztikai jegyzetek: A véletlen besorolás szerepe a klinikai vizsgálatokban
Simon J. Day, Douglas G. Altman: Statisztikai jegyzetek: Az álcázás művészete a klinikai és egyéb vizsgálatokban
Tudomány és a média Személyes vélemény: Sakkozhatunk, de ki nevet a végén? Hangok: Csehov pezsgője
Gyógyszerekről röviden
Tanulságos élmény: Az érem másik oldala
Tanulságos esetek: Páratlan kígyómarási eset
Száz év távlatából: Karácsonyi lapok
Fotópályázat 2000 – eredményhirdetés

Érbetegségek

2000. évi Suppl. 1

Karádi István dr.: Perifériás atherosclerosis rizikófaktorai és kezelése
Dlustus Béla dr.: Kritikus végtag ischaemia kezelése
Baranyai Árpád dr.: Érsebészet és intervencionális radiológia
Daróczy Judit dr.: A nyiroködéma klinikuma és kezelése
Nemes László dr.: Familiaris thrombophilia és anticoaguláns kezelés
Fazekas Péter dr. és munkatársai: Aortoiliacalis obstrukciók stentelésével szerzett tapasztalataink
Szatmári Ferenc dr. és munkatársai: Az állandó véna cava filter alkalmazásának indikációi

Lege Artis Medicine

2000. évi 10. szám

Graber Hedvig dr.: Antibakteriális terápia 2000: mérleg és perspektíva
Mikala Gábor dr., Pető Mónika dr., Vályi-Nagy István dr., Császár Albert dr.: A szívizom-hypertrophia és a szívelégtelenség molekuláris mechanizmusai
P. Nagy Zoltán dr., Bajzik Gábor dr., Bogner Péter dr., Berényi Ervin dr., Szász Krisztina dr., Kopa János dr., Répa Imre dr.: Az MR-angiográfia jelentősége az intracranialis aneurysmák vizsgálatában
Pados Gyula dr.: Bevezető – A metabolikus szindróma
Cseh Károly dr., Salamon Ferenc dr., Szekeres Orsolya dr., Speer Gábor dr., Tóth János dr., Winkler Gábor dr.: Az elhízás, az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes mellitus kapcsolatának molekuláris mechanizmusai
Audikovszky Mária dr., Pados Gyula dr.: Metabolikus rizikófaktorok – metabolikus szindróma
Kerényi Zsuzsa dr., Stella Péter dr., Tamás Gyula dr.: Diabetes mellitus és hypertonia – Tények, kérdések, gondolatok
Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek kivonatai
Matos Lajos dr. (szerk.): GISSI-P
Nagy András László: Önkormányzati egészségügyi napok – negyedszer
Molnár Regina, Feith Helga: Szerepkonfliktusok megnyilvánulásai orvosnők körében
Gera Judit: Frederik van Eeden, a pszichiáter és esztéta
Bernard Le Calloch: Csodadoktor Párizsban
Malina János: Egy szertelen talentum – Robert Schumann

Medicus Anonymus

2000. évi 5–6. szám

Félidőben
Nálunk a kártyákkal mindig baj van
Forródrót
A kormány egészségügyi programjáról
Újabb adatok az antidepresszívumok farmakológiájához: modern terápiás elvek
Darázs- és rovarcsípés a családorvosi gyakorlatban
A rovarméreg-allergia korszerű diagnosztizálása és kezelése
A bétablokkolók szerepe a szívelégtelenség kezelésében
A benignus prostata hyperplasia (BPH) prevalenciája, diagnózisa és gyógyszeres kezelése
A bizonyítékokon alapuló gyógyítás (evidence based medicine) az alsó húgyutak tünetegyüttesében
Utazási tudnivalók
Szisztémás fényvédelem
A bélflóra és a probiotikumok jelentősége a háziorvosi gyakorlatban
Érszűkület-kezelés alacsony frekvenciájú hanghullámokkal, Repulson-készülékkel – Szegheő-módszerrel
A visszatérő húgyhólyaggyulladásról – nőknél

Medicus Universalis

2000. évi 6. szám

Fövényi József dr.: Inzulinkezelés a háziorvosi gyakorlatban
Szatmári Marianna dr.: Az általános orvosok európai családja
Péter Árpád dr.: A negatív migráció hatásai egy bácskai község lakosságának egészségi állapotára
Gyebnár Brigitta: Civil szervezetek és családorvosok
Siket Adrienn: A diplomás ápolók helye, szerepe az egészségügyi rendszerben, az alapellátásban
Révai Tamás dr.–Somos Éva dr.: A nephrosis syndroma és az érelmeszesedés
Meningococcus-megbetegedések kezelése
*Mészner Zsófia dr.:*Influenza-kezelés és a megelőzés lehetőségei
Borbényi Erika dr.: Major analgezia a daganatos fájdalomcsillapításban

HÍREK

Meghívó

A Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Tudományos Bizottsága *tudományos ülést rendez.*
A tudományos ülés időpontja:
2001. március 27., 14 óra
Helye: Szent István Kórház kultúrterme
Program:
1. *Dr. Petrás Győző:* Kórház-higiéne modern filozófiája
2. *Terleczkyné Janovszky Zsuzsa:* A kórház antibiotikum felhasználása az utóbbi években
Üléselnök: *Dr. Raposa Tibor* egyetemi magántanár

Meghívó

Tisztelettel meghívjuk Önt, kedves Családtagjait és Munkatársait az *1. Balatonföldvári Művészeti és Tudományos Napok* eseményeire, amelyeket *dr. Fodor József orvosprofesszor,* a közegészségtan első magyar egyetemi tanára, Somogy megye szülötte halálának 100. évfordulója, Balatonföldvár nyaralói: Bajor Gizi színművésznő halálának 50. évfordulója és dr. Németh László orvos–író–pedagógus születésének 100. évfordulója alkalmából rendez a Balatonföldvár Város Önkormányzata és Képviselő-testülete, a Balatonföldvári Bajor Gizi Közösségi Ház, a Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója, Somogy megye Közgyűlése.
Időpont: *2001. március 28., szerda;*
29. csütörtök; 30. péntek
Helyszín: Bajor Gizi Közösségi Ház, Balatonföldvár, Köröshegyi út 1.
Fővédnökök:
Herényi Károly országgyűlési képviselő
Prof. Dr. Fehér János
Prof. Dr. Gömör Béla
Prof. Dr. Lipcsey Attila
Prof. Dr. Simon Tamás
Dr. Gyenesei István megyei közgyűlési elnök
Berkes László polgármester
Védnökök:
Dr. Kiss Pál jegyző
Köselingné dr. Kovács Zita aljegyző
Dr. Ill Mártonné elnök
Bornemissza Károly elnök
A Szervező Bizottság társelnökei:
Berkesné Hegedűs Márta igazgató
Dr. Vértes László elnök
A fő témák:
Historia
Mozgásszervi megbetegedések idős korban
Az idősek egészségnevelése
Szakdolgozók az idősekért
Program:

2001. március 28., szerda
10.00–12.30 óra
Ünnepi nyitó ülésszak
Az ülésszak elnöke:
Berkesné Hegedűs Márta igazgató
Megnyitó: *Berkes László* polgármester
Németh László Balatonföldvárott kelt írásaiból a Balatonföldvári Általános Iskola tanulói olvasnak részleteket.
Köszöntések:
Herényi Károly országgyűlési képviselő
Dr. Gyenesei István megyei közgyűlési elnök
Üdvözlések:
Prof. Dr. Fehér János
Regius Ottó
Üléselnökök:
Prof. Dr. Fehér János
Dr. Lengyel Gabriella
Ünnepi előadások:
Prof. Dr. Fehér János: A harmadik évezred küszöbe és a korszerű életmód
Dr. Vértes László: Fodor József a hosszú életről
Dr. Horváth Imre, dr. Melles Márta, dr. Szabóné Garai Judit, dr. Vértes László: Fodor József alapító-szerkesztő munkálatai az „Egészség"-ben
Dr. Vértes László: Korányi Frigyes Fodor Józsefhez, 1888-ban
Dr. Vértes László: Németh László, a gerontológia tudora
12.30–14.00, ebéd

2001. március 28. szerda
14.30 óra
Balatonföldvár, Petőfi Sándor u. 14.
Emléktábla avatás Németh László tiszteletére a hajdani Démusz-villán
Berkes László, Balatonföldvár város polgármestere köszönt a megjelenőket
Németh László „Balatoni est" című költeményét a Balatonföldvári Általános Iskola tanulója tolmácsolja
Köszönetet mond az emléktábla elhelyezésének kezdeményezője, dr. Vértes László, a Németh László Társaság alapító tagja
Koszorúk elhelyezése
15.30–17.30
A vizelet-incontinentia kérdéseiről az ezredfordulón – kerekasztal-konferencia
Vitavezető: *Prof. Dr. Lipcsey Attila*
Résztvevők:
Dr. Dolinszky Gabriella
Szentesi Csilla
Dr. Klauber András
Dr. Matányi Sándor
Dr. Szüle Endre
Dr. Vértes László
17.30–18.45 Vacsora
19.00 óra
A Balatonföldvári Ránki György Zeneiskola művésztanárainak és növendékeinek koncertje
A zeneiskola igazgatója: Kapusné Dojcsák Edit
Karnagy: Kapus János

2001. március 29., csütörtök
9.00–11.30 óra
Mozgásszervi megbetegedések idős korban
Üléselnökök:
Prof. Dr. Gömör Béla
Dr. Fröhlich Lóránt
Dr. Telkes Zoltán
Előadások:
Prof. Dr. Gömör Béla: Rheumatológiai betegségek a geriátriában
Antalné Medgyesi Anikó: Mentálhigiéne – idős kor – mozgásszervi betegségek – rehabilitáció
Dr. Fröhlich Lóránt: Idős mozgásszervi betegek fürdőhelyi kezelése
Dr. Telkes Zoltán: Életminőség és osteoporosis
Dr. Vértes László: Mozgásszervi betegségek, geroeducatio
11.30–13.30, ebéd
13.30–15.30 óra
Balatonföldvár – Európa-díjas virágosításáért, rendezettségéért „Virágos Magyarországért" – első helyezett
Városnézés – Berkesné Hegedűs Márta igazgatónő vezeti
15.30–17.30 óra
Az idősek egészségnevelése
Üléselnökök:
Prof. Dr. Simon Tamás
Csonka Mária
Regius Ottó
Előadások:
Prof. Dr. Fehér János, dr. Lengyel Gabriella: A harmadik évezred küszöbe és a korszerű életmód
Prof. Dr. Simon Tamás: Öregség – egészség – betegség – orvosság
Dr. Varga Annamária: Alsó végtag obliteráló érbetegségek – kockázat és kezelés

2001. március 30., péntek
9.00–11.30 óra
Szakdolgozók az idősekért. Szociális gerontológia. Historia
Üléselnökök:
Dr. Melles Márta
Csereklye Attiláné
Dr. Vértes László
Előadások:
Dr. Melles Márta, dr. Szabóné Garai Judit, dr. Horváth Imre, dr. Vértes László: Johan Béla életművéről
Dr. Sütő Teréz: Az idősellátás helyzete Sopronban
Kiss Jánosné, Csereklye Attiláné: Idősekért a Geriátriai Osztályon
Sulyok Istvánné: A kommunikáció jelentősége az idős korban
Csereklye Attiláné, Kiss Jánosné, Németh Mária: Vizeletincontinentia, geriatria, szociális gerontológia, TENA
Szalai Erika: Harmensz van Rijn Rembrandt önarcképei
Dr. Vértes László: Csorba József, Somogy vármegye főorvosa
11.30–13.30, ebéd
13.30–16.00 óra
Geriatria
Üléselnökök:
Dr. Császár Tamás
Dr. Horváth Imre
Dr. Süle Tamás

Előadások:
Dr. Hazafi Klára: A palliatív kezelés geriátriai osztályon
Dr. Ruszwurm Andrea: Rehabilitációs lehetőségek geriátriai osztályon
Dr. Süle Tamás: Cardiologiai rehabilitáció és geriatria
Dr. Boga Bálint: „Frailty" – az idősek általános elesettségének syndromája
Dr. Császár Tamás: Gyógyászati és rehabilitációs segédeszközök a geriátriai rehabilitációban
Dr. Koczor Andrea, dr. Vértes László: Antihypertensivumok rendeléséről – idős betegek adatainak elemzése
16.00 óra, Balatonföldvári Ránki György Zeneiskola műsora
16.30 Zárszó: *Berkes László* polgármester

Az International Society of Amyloidosis IX. Nemzetközi Symposiumát (IXth International Symposium on Amyloidosis) Budapesten, az Inter-Continental Szállodában tartja *2001. július 15–21. között.*
http://web.interware.hu/belyapat
Felvilágosítás, ill. jelentkezés a magyar résztvevők részére: Dr. Bély Miklós Budai Irgalmasrendi Kórház Kht. Patológiai Osztály
Postai cím: 1277 Budapest, Pf. 98.
Budapest, Frankel L. u. 17–19. H-1027
belyapathy@interware.hu
Összefoglalók benyújtási határideje: *2001. március 31.*

Az *„Alzheimer-kór és Memória Betegségek Alapítvány"* Kuratóriuma pályázatot hirdet az Alzheimer-kór elméleti, alapkutatási kérdéseivel vagy klinikumával foglalkozó dolgozat írására, melynek terjedelme 15–25 oldal lehet.
Pályázhatnak egyetemi hallgatók, Ph.D. hallgatók, ill. orvosok. Korhatár: 35 év.
Az elnyerhető pályázati összeg: 50 000 Ft.
A pályázatok beadási határideje: *2001. április 15.*
A pályázatok elbírálásának várható időpontja: *2001. május 15.*
A dolgozatokat 2 példányban a következő címre kell küldeni: Prof. Dr. Kása Péter Alzheimer-kór Kutatólaboratórium Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, 6720 Szeged, Somogyi u. 4.
Bővebb felvilágosítás a 62-544-569-es telefonszámon.

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™ ORKI által minősített speciális amerikai thermotherápiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%" egy klinikai teszt eredménye. Keressék a patikákban. A patikák a Phoenix Pharmatól rendelhetik meg. Kérjük, ajánlják betegeiknek! **Bőrgyógyászokat és háziorvosokat keresünk a készülék bevezetésének elősegítésére.** BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
SAX Kft., Tel.: 409-3643

II. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság és Nőorvosok Teniszbajnoksága
2001. április 20–21. Hotel Lido
(1031 Budapest, Nánási út 67.)
A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre második alkalommal rendezi meg a Magyar Orvosok Országos Fallabda Bajnokságát a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben. Ezzel egyidőben ugyanott nőgyógyász szakorvosok részére teniszbajnokságot is szervez.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 3 000 Ft/fő
(sportáganként)
5 000 Ft/fő (mindkettőre)
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni. A Fallabda Bajnokság és teniszverseny teljes bevételét a szervezők a „Hyperthermiával a Rák ellen" alapítvány javára ajánlják fel.

Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda
Telefon: 374-7030, 331-5627
Fax: 312-1582
E-mail: benyhe@congress.blavo.hu

A **Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat Igazgatósága** (1084 Budapest, Auróra u. 22–28., Tel.: 333-6730) laser-kezelési lehetőséget kínál laservizsgával rendelkező kollégák számára.
A bérelhető műtőben BOOSTER P 25 típusú sebészeti laserkészülék üzemel (CO_2).
A részletekről felvilágosítást dr. Titkay Gábor orvosigazgató-helyettes ad.

Meghívó

A **Budapesti Szent Ferenc Kórházban** (1201 Budapest, Széher u. 71–73.) családorvosok részére továbbképző előadásokat tartunk, melyekért előadásonként 2–2 kreditpontot kapnak.

2001. március 20.
Bétablokkoló-kezelés pumpafunkció elégtelenségben – *Moser György dr.*

2001. április 3.
Acut coronaria-syndroma ellátása – *Kerkovits Gábor dr.*

2001. április 17.
Diastolés balkamra-diszfunkció – *Rónaszéki Aladár dr.*

2001. május 8.
Kalcium-antagonisták – *Greschik István dr.*

2001. május 22.
A szívbetegek rehabilitációja – *Tahy Ádám dr.*
A rendezvények a kórház ebédlőjében 14 órakor kezdődnek, a résztvevőket büfé is várja.

Orvosi rendelőnek kiválóan alkalmas II. kerület, Hűvösvölgyi úti, 4 szobás, két bejáratú ingatlan eladó.
Érdeklődni lehet: 06-30-9428-852

Meghívó

A *„Dr. Szentkereszty András Alapítvány"* a Szegedi Egyetem Általános Orvostudományi Kara támogatásával *2001. május 4–5-én* Békéscsabán megrendezi a *„IX. Orvosok a közlekedésbiztonságért"* interdiszciplináris tudományos konferenciát, melyre igazságügyi orvosszakértők, rendőrorvosok, háziorvosok, foglalkozás-egészségügyi orvosok, az OEP Országos Orvosszakértői Intézete szakorvosai, pszichológusok mellett minden közlekedés-egészségüggyel foglalkozó kolléga jelentkezését várják.

A konferencia fő témái:
Közúti járművezetők egészségi alkalmassági vizsgálata.
Drog, alkohol, gyógyszerek és közlekedés.
Szabadon választott közlekedés-egészségügyi témák.
Az évente megrendezett különböző témájú konferenciák, 1995 óta hivatalos továbbképzés elismerést kaptak. A 2001. évi konferencia továbbképzésként történő elismerése érdekében a szükséges intézkedéseket az elmúlt év júliusában megtettük. A konferencián való részvételről az alapítvány hivatalos igazolást állít ki.
Információ: Dr. Vitaszek László,
5600 Békéscsaba, Kőműves K. sor 37.
Tel./Fax: 66-456-208;
E-mail: vitaszek@bekes.hungary.net

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** *2001. március 26-án, 14.30 órai* kezdettel tartja következő tudományos ülését az ORFI Lukács Klubban, melynek programja:
Dr. Saád Judit: Fizioterápiás lehetőségek a mindennapi gyakorlatban.

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *2001. március 29-én csütörtökön, 14 órai* kezdettel tudományos ülést szervez.
Helye: A kórház Auditóriuma,
1125 Budapest, Diósárok 1.
Témája: Klinikopathologia
Üléselnök: *Prof. Dr. Bodó Miklós*

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Keszthelyi Városi Kórház** pályázatot hirdet a *Belgyógyászati Osztályra szakorvos,* illetve *szakvizsga előtt álló kollégák* részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.
Pályázat benyújtása: dr. Szenkovszky Adrienne mb. igazgató főorvosnak, 8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Érdeklődni: a 311-060/1100 telefonszámon lehet.

A **Parádfürdői Állami Kórház** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézményben *megüresedett radiológus szakorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltételek: orvosi diploma, radiológiai szakvizsga, ultrahang-jártasság.
Előnyt jelent idegennyelv(ek)-ismerete.
Az állás azonnal betölthető.
Bérezés: a Kjt., ill. megegyezés szerint.
Szolgálati lakás vagy férőhely megbeszélés tárgya.
Pályázat beadási határideje: a megjelenéstől számított 30 napon belül.
A pályázat benyújtása: Dr. Misz Irén Írisz főigazgató főorvoshoz, Parádfürdői Állami Kórház, 3244 Parádfürdő, Kossuth u. 221.

A **Parádfürdői Állami Kórház** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézményben *megüresedett onkológus szakorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltételek: orvosi diploma, onkológiai szakvizsga.
Előnyt jelent idegennyelv(ek)-ismerete.
Az állás azonnal betölthető.
Bérezés: a Kjt., ill. megegyezés szerint.
Szolgálati lakás vagy férőhely megbeszélés tárgya.
Pályázat beadási határideje: a megjelenéstől számított 30 napon belül.
A pályázat benyújtása:
Dr. Misz Irén Írisz főigazgató főorvoshoz, Parádfürdői Állami Kórház, 3244 Parádfürdő, Kossuth u. 221.

A **Szolnoki MÁV Kórház- és Rendelőintézet** (5001 Szolnok, Verseghy u. 6–8.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézet Általános Sebészeti Osztályán, *sebész szakorvosi (osztályvezető főorvos helyettes)* állás betöltésére.
Lakás megbeszélés tárgyát képezi.
MÁV utazási kedvezmény (a családtagok részére is) biztosított.

Drogambulancia főállásban pszichiátert alkalmaz. Nyugdíjas is lehet. Telefon: 431-9792

A **Szolnoki MÁV Kórház- és Rendelőintézet** (5001 Szolnok, Verseghy u. 6–8.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézet Röntgen Osztályán, *röntgen-szakorvosi állás* betöltésére.MÁV utazási kedvezmény (a családtagok részére is) biztosított.

A **Budai MÁV Kórház** felvételt hirdet *1 fő belgyógyász szakorvos* részére. Részletes szakmai önéletrajzot a képesítést igazoló oklevelek másolatát kérjük a Budai MÁV Kórház, 1528 Budapest, Szanatórium u. 2/a. címére benyújtani.

Szeged Megyei Jogú Város Ifjúsági Szakorvosi Ellátás (6722 Szeged, Boldogasszony sgt. 15.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *gyermekszemészeti szakrendelésen szemész szakorvosi állás* betöltésére.
Érdeklődni lehet: az igazgató főorvosnál.
Tel.: 62/420-071

A **Pécsi Tudományegyetem Egészségügyi Főiskolai Kar Egészségbiztosítási Szakán** nappali tagozaton ez év júniusában 20 fő végez. A végzősök főiskolai szintű elméleti és gyakorlati ismeretekkel rendelkeznek a humán biztosítás területén, valamint ehhez kapcsolódóan gazdasági és informatikai ismeretekkel rendelkeznek. Állásajánlatokat, pályázatokat a Főiskolai Kar címére kérjük megküldeni.
Cím: Dr. Mészáros Lajos főiskolai tanár, tanszékvezető
Pécsi Tudományegyetem Egészségügyi Főiskolai Kar, 8900 Zalaegerszeg, Landorhegyi u. 33. Tel.: 92-311-115, Fax: 92-328-481

A **Vas megyei Szeleste község** körzete megüresedett, megvásárolható. Vegyes körzet, területi ellátással. Az önkormányzat a finanszírozáshoz hozzájárulhat megegyezés szerint.
A lakás összkomfortos, gáz-központi fűtéses, a rendelővel egybeépített.
Azonnal elfoglalható (háziorvosi vizsgával vagy akreditációval).
Érdeklődni lehet: 94-515-745, 94-317-843, 06-30-9166-603

A **Szolnoki MÁV Kórház- és Rendelőintézet** (5001 Szolnok, Verseghy u. 6–8.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézet Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Osztályán *1 fő részére anaesthesiológiai intensiv-therápia szakorvosi állás* betöltésére.
Kiemelt bérezés.
MÁV utazási kedvezmény (családtagok részére is) biztosított.

1600 lélekszámú heves megyei község vegyes körzetébe tartós helyettest keresek. Későbbiekben a praxis megvásárolható. Központi ügyelet, szolgálati lakás van.
Tel.: 30-205-0675

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet elsősorban *belgyógyász, neurológus vagy pszichiáter szakvizsgával rendelkező orvos* részére, orvosszakértői munkakörbe, *szolnoki telephelyre.*
Előny: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.
Az állás azonnal betölthető.
Kinevezés és illetmény a Ktv. szerint.
Érdeklődni lehet: dr. Katona Gábor igazgató főorvosnál a 06-52-413-505-ös telefonon.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház- és Rendelőintézet,** újonnan kialakított, elsősorban neurológiai profilú mozgásszervi rehabilitációs osztálya *neurológust* (esetleg többéves neurológiai osztályos gyakorlattal), *vagy mozgásszervi rehabilitációs szakvizsgával rendelkező belgyógyász szakorvosok* jelentkezését várja.

Jelentkezés: dr. Fáy Veronika osztályvezető főorvosnál. Tel.: 369-0798

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.) főigazgatója felvételt hirdet *Pathologiai Osztályára pathologus szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló orvos részére.

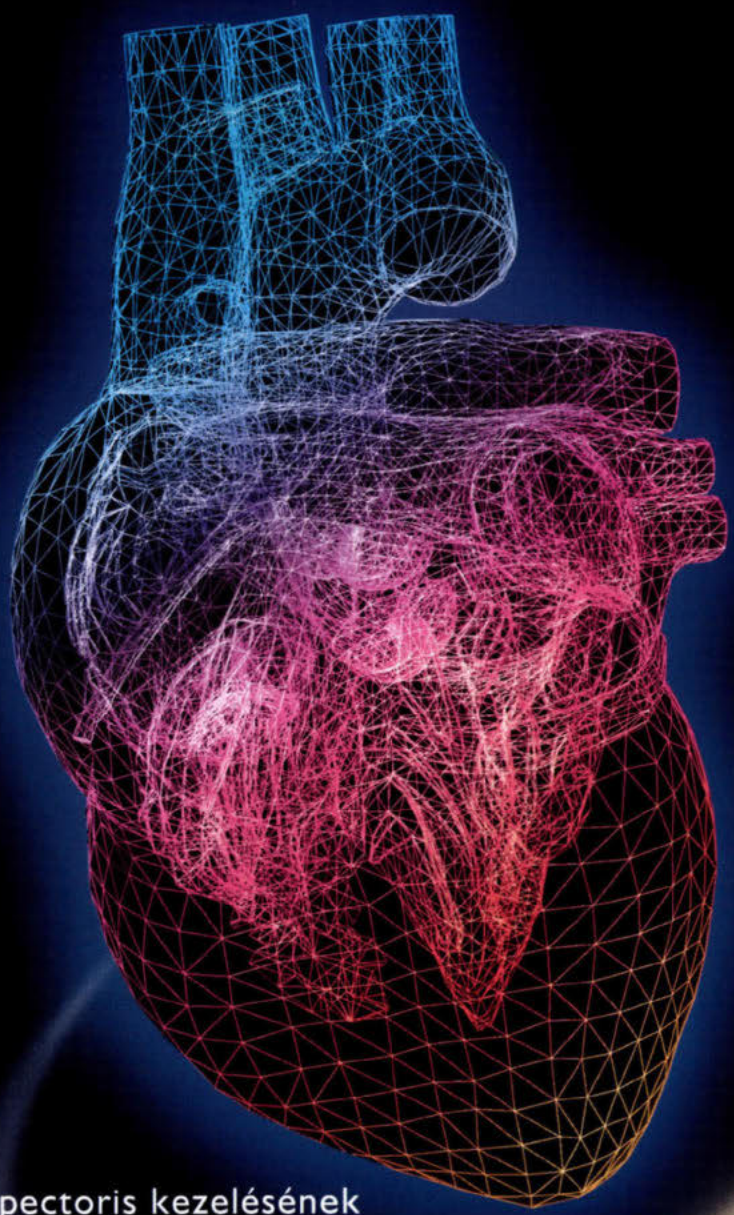
Pályázati feltételek: orvosi diploma, MOK-tagságról szóló igazolás, magyar állampolgárság, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés: megegyezés szerint.
Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Érdeklődni lehet dr. Vajda Katalin osztályvezető főorvosnál, a 235-6646-os telefonszámon.

Fresenius Medical Care Dialízis Center Kft. salgótarjáni dialízis központjába azonnali belépéssel *nefrológus,* ill. *belgyógyász szakorvost* keres.
Esetleges lakásprobléma megoldásában a cég támogatást nyújt!
Jelentkezni szakmai önéletrajzzal dr. Pethő Ferenc orvos-igazgatónál.
Cím: FMC Dialízis Központ, 3100 Salgótarján, Füleki út 64.
Tel.: 06-32-421-222

A 3-KAT INHIBITOR





- angina pectoris kezelésének metabolikus útja
- sejtszintű védelem
- optimális energiafelhasználás a mitokondriumban

3x1 naponta

ADEXOR®

trimetazidin

EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
1146 Budapest, Hungária krt. 179-187.
Tel.: 469-2222 e-mail: marketing.opr@egis.hu
Gyártja: Les Laboratoires Servier Gidy – Franciaország

ORR-DUGULÁS?

ZYRTEC®-D

KETTŐS MEGOLDÁS a szabad orrlégzésért

ucb

UCB Magyarország Kft.
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54. Telefon: 391-0060, Fax: 275-2998

2001. március 25.
142. évfolyam 12. szám

Orvosi Hetilap

490 Ft

12
2001

A tripszinogén gén mutációinak jelentősége az örökletes hasnyálmirigy-gyulladás kóroktanában
Sahin-Tóth Miklós dr., Tóth Miklós dr. 603

KLINIKAI EPIDEMIOLÓGIA

Fiatalkori ischaemiás stroke
Szapáry László dr., Szőts Mónika dr., Pál Endre dr., Nagy Ágnes dr. 607

DIAGNOSZTIKAI PROBLÉMÁK

A kromoszómaanalízis és a bleomycin-teszt hazai alkalmazhatóságának vizsgálata a fej-nyaki laphámrák prevenciójában
Székely Gábor, Remenár Éva dr., Kásler Miklós dr., Bodrog Andrea dr., Gundy Sarolta dr. 611

RITKA KÓRKÉPEK

Cukorbeteg vesepapilla-necrosisa
Neuwirth Gyula dr., Kahler Andrea dr., Keresztes Péter dr., Madai Éva dr. 617

HORUS

Németh László írások Markusovszky Lajosról
Fehér János dr., Vértes László dr. 621

Az epekősebészet kezdetei Magyarországon 1889–1895
Kiss László dr. 623

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA 629

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 635

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 652

GYÓGYSZERHÍRADÓ 655

HÍREK 655

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 656

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány



ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 12 • 601–656 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

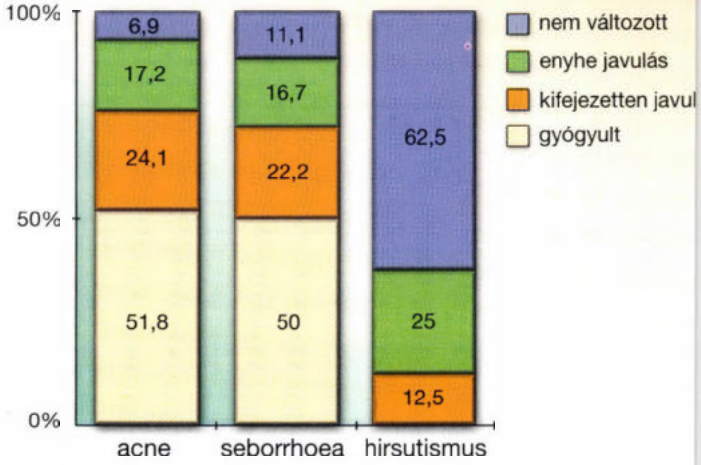
„Az istenek a nőknek fegyverül adták a szépséget.”

(Anakreon)

regulon



Androgenizációs tünetek alakulása 12 havi **Regulon** kezelés után



Irodalom: A desogestrel tartalmú hormonális fogamzásgátlóval társult androgenizációs bőrjelenségek kezelésében szerzett tapasztalataink

Nagy Károly Dr., Szabó László Dr., Pusztai Zoltán Dr., Godó György Dr.

Magyar Nőorvosok Lapja 63, 103-110 (2000)

RICHTER GEDEON RT.

Richter desogestrel tartalmú fogamzásgátló előnyös bőrgyógyászati tulajdonságokkal.

Hungarian Medical Journal

March 25., 2001. Volume 142. No. 12.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Significance of trypsinogen gene mutations in the etiology of hereditary pancreatitis
Sahin-Tóth, M., Tóth, M. 603

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

Ischemic stroke in young adults
Szapáry, L., Szőts, M., Pál, E., Nagy, Á. 607

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS

Validity of chromosomal analysis and bleomycin sensitivity assay in the prevention of head and neck cancer in Hungary
Székely, G., Remenár, É., Kásler, M., Bodrog, A., Gundy, S. 611

RARITIES

Renal papillary necrosis in a diabetic patient
Neuwirth, Gy., Kahler, A., Keresztes, P., Madai, É. 617

HORUS

Publications of László Németh about Lajos Markusovszky
Fehér, J., Vértes, L. 621

The beginnings of bile stone surgery in Hungary 1889–1895
Kiss, L. 623

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY 629

FROM THE LITERATURE 635

LETTERS TO THE EDITOR 652

DRUG NEWS 655

NEWS 655

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos 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 16 000,– Ft, fél évre 9000,– Ft, negyedévre 5000,– Ft.
Egyes szám ára 490,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 12. szám – 2001. március 25.

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., 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., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Tolnay Edina dr.

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

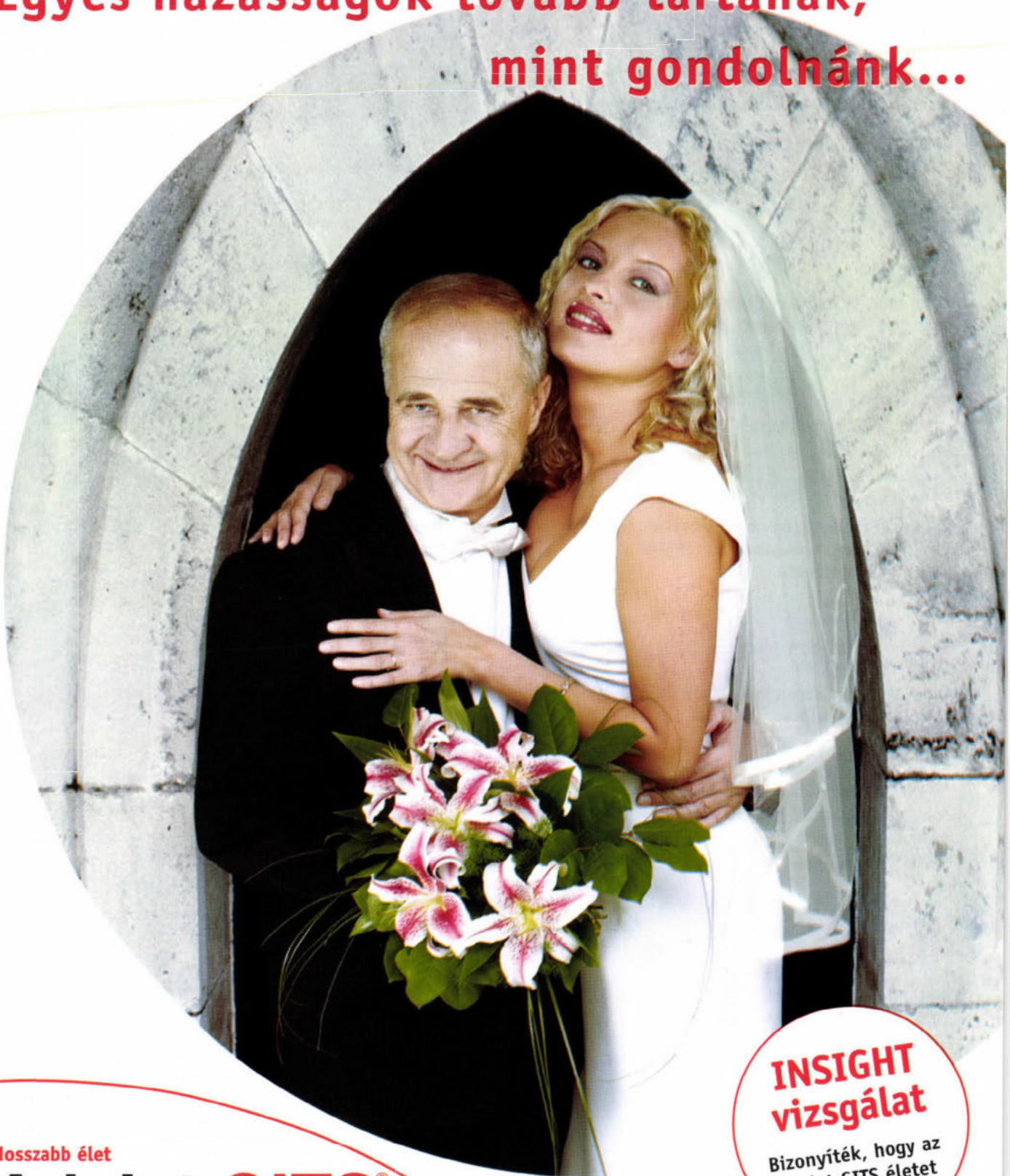
Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), 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 Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

Egyes házasságok tovább tartanak, mint gondolnánk...



INSIGHT vizsgálat

Bizonyíték, hogy az Adalat GITS életet ment[1]

Hosszabb élet

Adalat GITS®

CV Protector

1. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. *Lancet* 2000; 356 (9227):366-72.

Hatóanyag: 30 mg ill. 60 mg nifedipinum retard tablettánként. Javallatok: Krónikus stabil angina pectoris, hypertonia. Ellenjavallatok: Ismert nifedipin túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. Cardiovascularis shock. Myocardialis infarctust követő első 8 nap. Adagolás: Kezdő adag általában egyszer 30 mg. Szokásos fenntartó adag naponta egyszer 30-60 mg, mely a betegség súlyosságától és a beteg válaszától függően fokozatosan naponta egyszer 90 mg-ig növelhető. Mellékhatások: Alszároedema, fejfájás, gyengeségérzés, arckipirulás, erythema, erythromyalgia. Szédülés, gasztrointesztinális diszkomfortérzés. Gyógyszerkölcsönhatások: Más antihypertensiv szerek potenciálhatják a vérnyomáscsökkentő hatást. Cimetidin megnöveli a plazma nifedipinszintjét, és potenciálhatja az antihypertensiv hatást. További információkat a részletes alkalmazási előirat tartalmazza. OGYI-eng száma: 6196/01

Bayer Hungária Kft. • 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. • Tel: 487-4153 • Fax: 212-1537 • www.adalat.com • www.insight-study.com

Bayer

BAY-ADA-01-03

BrandCom

A tripszinogén gén mutációinak jelentősége az örökletes hasnyálmirigy-gyulladás kóroktanában

Sahin-Tóth Miklós dr.[1] **és Tóth Miklós dr.**[2]

Department of Physiology, University of California Los Angeles, Los Angeles, California, USA (igazgató: H. Ronald Kaback, MD)[1]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet (tanszékvezető: Mandl József dr.)[2]

Az örökletes hasnyálmirigy-gyulladás (herediter pancreatitis) a pancreas dominánsan öröklődő, autoszomális, idült gyulladásos megbetegedése, amelyet legtöbbször a kationos tripszinogén génjének pontmutációi okoznak. A mutációk jellegzetes aminosavcserékhez vezetnek a tripszinogén fehérjében, amennyiben a 117. számú arginin helyett hisztidin (Arg117→His) vagy a 21. számú aszparagin helyett izoleucin (Asn21→Ile) jelenik meg. A betegség kialakulásával kapcsolatos felfogás szerint a mutációk a pancreasszövetben megnövekedett tripszinaktivitáshoz, szöveti emésztődéshez és következményes gyulladáshoz vezetnek. A kóros intrapancreaticus tripszinaktivitás elvileg a tripszinogénből történő spontán tripszinképződés *(autoaktiváció)* fokozódásából vagy a képződött tripszin lebomlásának *(autolízis)* csökkent mértékéből, esetleg mindkettőből eredhet. A mutáns tripszinogének abnormális viselkedése és a pancreatitis patomechanizmusa közötti összefüggés feltárásához a szerzők kísérleteikben rekombináns kationos tripszinogén vadtípusú és két mutáns formájának autoaktivációját, valamint ezen tripszinogénekből nyert tripszinek autolízisét tanulmányozták. Az eredmények szerint a tripszinmolekula csökkent autolízise hozzájárulhat ugyan az Arg117→His mutáció okozta betegség kialakulásához, azonban önmagában nem lehet elégséges magyarázat a kétféle mutáció révén kialakuló herediter pancreatitis közös mechanizmusára, mivel az Asn21→Ile mutáció nem okoz csökkent autolízist. Ezzel szemben, arra következtetnek, hogy a mutáns tripszinogén fokozott autoaktivációja az idült örökletes hasnyálmirigy-gyulladás mindkét vizsgált formájának kialakulásában alapvető szerepet játszhat. Megerősíti ezt a nézetet a két mutáns tripszinogén autoaktivációjának mértéke és a klinikai képek súlyossága között megfigyelhető egyértelmű korreláció.

Kulcsszavak: örökletes pancreatitis, mutáns tripszin, tripszin-autolízis, tripszinogén génmutáció, tripszinogén-autoaktiváció

Significance of trypsinogen gene mutations in the etiology of hereditary pancreatitis. Hereditary, chronic pancreatitis is an autosomal dominant genetic disorder, frequently associated with two point mutations in the cationic trypsinogen gene. The mutations result in characteristic changes in the amino-acid sequence of trypsinogen: an arginine residue at position 117 is changed to histidine (Arg117→His) or an asparagine residue at position 21 is replaced by isoleucine (Asn21→Ile). Current opinion on the pathogenesis of hereditary pancreatitis suggests that the mutations lead to increased trypsin activity in the pancreatic tissue as a result of enhanced autoactivation of trypsinogen or decreased autocatalytic degradation (autolysis) of trypsin. To investigate the relationship between the altered properties of mutant trypsinogens and the pathomechanism of pancreatitis, wild-type and two mutant forms of recombinant human cationic trypsinogen were produced and autoactivation of trypsinogens and autolysis of trypsins were studied. The results indicate that trypsin stabilization (i. e. decreased autolysis) caused by the Arg117→His mutation may contribute to the development of pancreatitis, however, the Asn21→Ile mutation has no such effect. In contrast, enhanced autoactivation of mutant trypsinogens may contribute to the pathogenesis of both forms of hereditary pancreatitis. This notion is strongly supported by the clear correlation between the autoactivation rates of mutant trypsinogens and the severity of clinical symptoms.

Key words: hereditary pancreatitis, mutant trypsin, autolysis of trypsin, mutant trypsinogen, mutation of trypsinogen gene, autoactivation of trypsinogen

Az idiopátiás krónikus hasnyálmirigy-gyulladás egyik formája, az örökletes (herediter) pancreatitis, dominánsan öröklődő autoszomális betegség (7, 18). Tipikusan gyermekkorban kezdődően enyhébb-súlyosabb heveny pancreatitis rohamok képében jelentkezik, melyek idővel a *krónikus pancreatitis* kórképéhez vezetnek, sőt nem ritka, hogy később pancreastumor alakul ki.

A humán hasnyálban a tripszinogénnek két fő izoformája található, a *kationos* és az *anionos* tripszinogén. Az elnevezés onnan ered, hogy gélelektroforézis során az egyik gyorsabban vándorol az anód felé (ez az anionos forma), mint a másik (ezt hívjuk kationos tripszinogénnek). Normálisan a kétféle forma aránya kettő az egyhez a kationos forma javára. Ismerünk még egy harmadik formát is, ez a *mezotripszinogén*, ami az összes tripszinogénnek mindössze 1–5%-a és vándorlási sebessége elektroforézis során az anionosé és a kationosé közé esik. *Whitcomb és mtsai* 1996-ban azonosították az első herediter pancreatitishez kapcsolódó mutációt a humán kationos tripszinogén génjében (16), és ezt hamarosan további mutációk felfedezése követte (1, 2, 6, 14). Legtöbbször kétféle *pontmutációt* figyeltek meg, amelyek a gén által kódolt fehérjében jellegzetes aminosavcserékhez vezettek: a 117. számú arginin (Arg) helyett hisztidint (His) találtak,

vagy a 21. számú aszparagin (Asn) helyett izoleucin (Ile) jelent meg. Az aminosavak számozása a biokémikus hagyományokat követve a tripszinogénhez nagyon hasonló szerkezetű kimotripszinogén aminosavsorrendjének felel meg. A számozás a peptidlánc aminoterminális végétől indul és a mutációk elfogadott rövid jelölése alapján ezeket a mutációkat így írhatjuk le: *Arg117*→His és *Asn21*→Ile. A mutációkat azóta világszerte megtalálták idiopátiás idült hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő betegekben. Ez a felismerés nem elsősorban az elváltozás gyakorisága miatt igen fontos, hanem azért, mert amellett szól, hogy emberi hasnyálmirigy-gyulladásban az elsődleges kóroki tényező a *tripszinogén abnormális viselkedése, a tripszinképződés zavara* lehet (3, 5, 17, 18). A tripszin közvetlen kóroki szerepét állatokon mesterségesen előidézett pancreatitis esetében igazolták is (3, 5, 13, 17), de az emberi betegségben hasonló bizonyíték nem állt rendelkezésre. Nem véletlen tehát, hogy a herediter pancreatitis a hasnyálmirigy gyulladásos megbetegedéseinek egyik fontos humán modellje lett.

Miért okoznak a tripszinogén gén mutációi hasnyálmirigy-gyulladást? A herediter pancreatitis kialakulásával kapcsolatos felfogás középpontjában a pancreasszövetben kórosan megnövekedett tripszinaktivitás áll, amely szöveti emésztődéshez és következményes idült gyulladáshoz vezet (16). Normálisan, a hasnyálmirigyben a fehérjebontó emésztőenzimek inaktív, ún. *zimogén* formában szintetizálódnak és kerülnek szekrécióra (8). Fiziológiás körülmények között a zimogének inaktívak maradnak a hasnyálmirigyben és csak a duodenum lumenében történik meg aktiválásuk. Először a duodenalis kefeszegélyben elhelyezkedő enzim, az enteropeptidáz hasít le specifikusan egy oktapeptidet a tripszinogén (ami tehát a tripszin zimogénje) aminoterminális végéről, majd az így képződött tripszin aktiválja a többi proteolitikus zimogént (kimotripszinogén, proelasztáz, prokarboxipeptidáz) a megfelelő aktív proteázzá. A tripszin katalizálja önmaga képződését is tripszinogénből, ezt *autoaktivációnak* hívjuk. Továbbá a tripszin önmagát is képes emészteni, pontosabban az egyik tripszinmolekula képes hasítani egy másikat, ez a folyamat az *autolízis* vagy önemésztődés. Hasonlóképpen a tripszin képes a tripszinogén emésztésére is. Mindezekből következik, hogy a gyulladást okozó fokozott intrapancreaticus tripszinaktivitás elvileg az *autolízis csökkent mértékéből* vagy a *fokozott autoaktiválásból,* esetleg *mindkettőből* eredhet.

A herediter pancreatitis patogenezisének ma elfogadott modellje *Whitcomb* elgondolásán alapszik, amely a betegség közvetlen okát a módosított aminosavsorrendű, mutáns tripszin autolízissel szembeni fokozott ellenálló képességében keresi (16, 18). A spekulatív modell szerint a tripszin autolízise fontos védelmi szerepet tölt be, amely kóros tripszinogénaktiválódás esetén az egyéb védekező mechanizmusok kimerülése után megakadályozza a tripszin-felhalmozódást a pancreasban. A javasolt modell elvileg közvetlenül vizsgálható *in vitro* biokémiai módszerekkel és eldönthető, hogy a mutációk valóban okoznak-e csökkent autolízist és megnövekedett tripszinstabilitást. A patomechanizmus biokémiai vizsgálatának másik lényeges kérdése, hogy az örökletes hasnyálmirigy-gyulladásban tapasztalt mutációk, hogyan befolyásolják a tripszinogén *autoaktiválását.* Az autoaktiválás révén fokozódó celluláris tripszinaktivitás a pancreasszövetben időleges és gócos gyulladásos reakciókat válthat ki, melyek a proteázgátló védekező mechanizmusok mozgósításával járnak. Ismétlődő gyulladásos fellángolások vezethetnek el az idült hasnyálmirigy-gyulladás képéhez.

A probléma molekuláris patológiai kísérletes vizsgálatához először *rekombináns* humán tripszinogén molekulát kellett készíteni és kidolgozni egy olyan módszert, amely segítségével a tripszinogén baktériumokban jelentős mennyiségben termelhető. Az aminosavsorrend ismeretében a humán kationos tripszinogén génjét (pontosabban: cDNS-ét) a patkány anionos tripszinogént kódoló cDNS helyspecifikus mutagenezisével, 44 aminosav kicserélésével készítettük el (11). A tripszinogén bakteriális fermentléből történő hatékony kinyerésére és tisztítására új módszert dolgoztunk ki, amely során egy tripszininhibitor fehérjét tartalmazó gyanta segítségével a tripszinogént megkötjük, majd a szennyeződések eltávolítása után tiszta formában visszanyerjük (4, 9–12). E módszerek annyira hatékonyan működtek, hogy segítségükkel vizsgálni tudtuk a humán kationos tripszinogén, továbbá mindkét mutáns formájának (Arg117→His és Asn21→Ile) egyes biokémiai tulajdonságait.

A kapott eredmények az örökletes hasnyálmirigy-gyulladás kórképének kialakulását új megvilágításba helyezik a gyakorló orvos számára, ezért ezek ismertetése képezi közleményünk tárgyát. Az eredmények biokémiai és molekuláris biológiai szemszögből történő megbeszélésére másutt került sor (12).

Módszerek

Rekombináns vadtípusú és mutáns humán tripszinogének készítése, valamint ezek tiszta formában történő izolálása a már leírt eljárások segítségével történt (4, 9–12). A mutációk hatását a tripszin autolízisének, valamint a tripszinogén autoaktiválásának sebességére pH 8,0 és pH 5,0 vegyhatású pufferekben, EDTA segítségével készített Ca^{2+}-szegény vagy 5 mmol/l Ca^{2+}-ot tartalmazó oldatokban vizsgáltuk. A hozzáadott Ca^{2+} nélkül és fémionmegkötő, kelátképző EDTA jelenlétében mért értékek az intracelluláris helyzetet modellezik, ahol a Ca^{2+}-szint igen alacsony. Millimolaris Ca^{2+}-koncentráció az extracelluláris folyadékban, a hasnyálban és a duodenalis béltartalomban fordulhat elő. Enyhén savanyú pH a lizoszómákat jellemezheti. Méréseinkben az irodalmi adatokkal történő összehasonlíthatóság kedvéért (12), valamint a tripszin enyhén alkalikus és enyhén savanyú közegekben megfigyelhető viselkedésbeli különbségeinek markánsabb demonstrálása végett pH 8,0-at használtunk. Előzetes adataink szerint pH 7,4-nél a tripszin és a tripszinogén a pH 8,0-nál mérthez hasonlóan viselkedik.

A *tripszin autolízisének* vizsgálatához először 1,5 µmol/l végkoncentrációjú vadtípusú vagy mutáns tripszinogént inkubáltunk 200 µg/l enteropeptidáz jelenlétében 22 °C-on 60 percig, 5 mmol/l $CaCl_2$ és 0,1 mol/l Tris-HCl, pH 8,0 vagy 0,1 mol/l Na-acetát, pH 5,0 oldatban, azzal a céllal, hogy a tripszinogént tripszinné alakítsuk. Az autolízis sebességét 37 °C-on mértük az eredeti oldatban (ami 5 mmol/l Ca^{2+}-ot tartalmazott), illetve az oldathoz adott 10 mmol/l végkoncentrációjú EDTA-K jelenlétében, pH 8,0, illetve pH 5,0 pufferekben. Meghatározott időpontokban mind a négyféle inkubált elegyből mintát vettünk a tripszinaktivitás méréséhez és az autolízist a tripszinaktivitás csökkenésével jellemeztük. Az adott időpontban mért enzimaktivitást az enteropeptidázzal történt aktiválás után közvetlenül mért aktivitás (= 100%) százalékában fejeztük ki. Öt külön mérés mindegyikében a tripszin hasonlóan viselkedett.

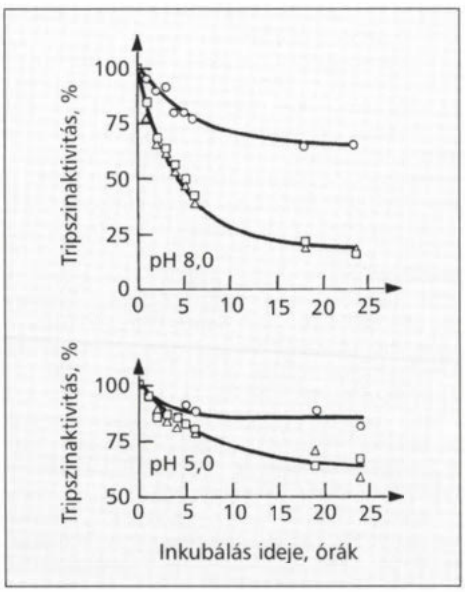
A *tripszinogén autoaktiválásának* vizsgálatához 2,5 µmol/l végkoncentrációjú vadtípusú vagy mutáns tripszinogént inkubáltunk 37 °C-on, 0,1 mol/l Tris-HCl, pH 8,0 vagy 0,1 mol/l Na-acetát, pH 5,0 pufferben, mindkét esetben 5 mmol/l $CaCl_2$, illetve 1 mmol/l EDTA-K jelenlétében. Meghatározott időpontokban mind a négyféle inkubált elegyből mintát vettünk a tripszinaktivitás méréséhez. Az adott időpontban mért enzim-

aktivitást a maximálisan elérhető tripszinaktivitás százalékában fejeztük ki. A maximálisan elérhető tripszinaktivitás meghatározásához a kísérlethez használt tripszinogén egy részét enteropeptidázzal aktiváltuk tripszinné. Három külön méréssorozat során a tripszinogén mindig reprodukálható módon, hasonlóan viselkedett.

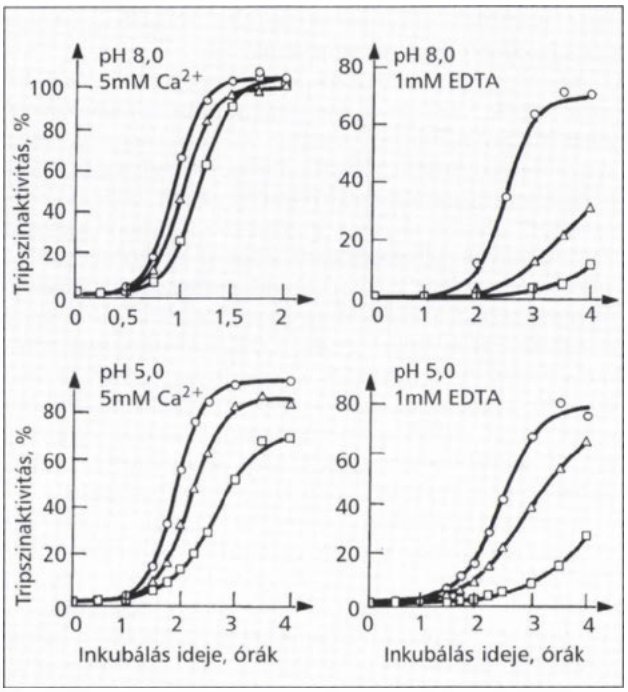
A tripszinaktivitás mérése 22 °C-on, 0,1 mol/l Tris-HCl, pH 8,0 és 1 mmol/l $CaCl_2$-tartalmú oldatban, N-CBZ-glicin-prolin-arginin-p-nitroanilid szintetikus szubsztrát segítségével történt, az enzimhatásra lehasadó sárgaszínű para-nitroanilin koncentrációját fotometriásan mértük.

Eredmények

Az Arg117→His és Asn21→Ile mutációk hatása a humán kationos tripszin autolízisére (önemésztésére). Az *1. ábra* demonstrálja a herediter pancreatitisben talált mutációk hatását a tripszin autolízisének sebességére pH 8,0 és pH 5,0 vegyhatású oldatokban, 1 mmol/l EDTA jelenlétében. Ca^{2+}-szegény közegben pH 8,0-nál, az Arg117→His mutáció stabilizálta a tripszint, ugyanakkor az Asn21→Ile mutáció egyáltalán nem védett az önemésztés ellen. A Ca^{2+} pH 8,0-nál mind az intakt, mind a mutáns tripszineket extrém mértékben stabilizálta. A lizoszómára jellemző pH 5,0-nél mérve az Arg117→His mutáció stabilizáló hatása szintén megmutatkozott, bár ezen a pH-n a tripszin eleve stabilabbnak bizonyult, mint pH 8,0-nál (*1. ábra* alsó panel), a Ca^{2+} pedig a kapott aktivitás-értékeket nem befolyásolta (a Ca^{2+} jelenlétében mért adatok az ábrákon nincsenek feltüntetve). Ami nagyon lényeges, az Asn21→Ile mutáció a tripszint egyáltalán nem stabilizálta, autolízisét egyáltalán nem gátolta egyik pH-n sem. Ez arra utal, hogy az ilyen mutáció okozta herediter pancreatitisben nincs a betegséggel összefüggésbe hozható tripszinstabilizálás, autolízisgátlás. *Az Arg117→His és Asn21→Ile mutációk hatása a humán tripszinogén autoaktiválására.* Az autoaktiváció időbeli



1. ábra: Intakt, vadtípusú (négyzetek), Arg117→His mutáns (körök) és Asn21→Ile mutáns (háromszögek) kationos tripszinek autolízise 37 °C-on, Ca^{2+}-szegény (EDTA-tartalmú) pH 8,0, valamint pH 5,0 inkubáló oldatokban
Az ábra egy reprezentatív kísérlet eredményeit mutatja be (12). Négy másik független kísérletben minőségileg teljesen azonos eredményeket kaptunk



2. ábra: Intakt, vadtípusú (négyzetek), Arg117→His mutáns (körök) és Asn21→Ile mutáns (háromszögek) kationos tripszinogének autoaktivációja 37 °C-on 5 mmol/l Ca^{2+}-, illetve 1 mmol/l EDTA-tartalmú (Ca^{2+}-szegény), pH 8,0, valamint pH 5,0 inkubáló oldatokban
Az ábrán egy reprezentatív kísérlet eredményei vannak ábrázolva (12), két további kísérletben minőségileg teljesen azonos eredményeket kaptunk

lefolyásának vizsgálata, azt mutatta, hogy mindkét mutáció, az intakt, vadtípusú tripszinogénhez képest jelentősen fokozta a tripszinogénből történő spontán tripszinképződést *(2. ábra)*. Az autoaktivációt a már ismertetett körülmények között, 2 különböző pH-nál és Ca^{2+}-gazdag (5 mmol/l Ca^{2+}), valamint Ca^{2+}-szegény (1 mmol/l EDTA) médiumot használva tanulmányoztuk. A mutációk okozta gyorsult autoaktiválás legkifejezettebben Ca^{2+}-szegény médiumban jelentkezett és pH 8,0-nál, valamint pH 5,0-nél mérve egyaránt, de nem azonos mértékben, markánsnak bizonyult. Az Arg117→His mutáns tripszinogén 2–3-szor gyorsabban aktiválódott, mint az Asn21→Ile mutáns fehérje. A mutációtól függően gyorsult autoaktiválás az intracelluláris körülményekre nem jellemző 5 mmol/l Ca^{2+}-ot tartalmazó médiumban is jelentkezett, de pH 8,0-nál sokkal kevésbé volt kifejezett, mint Ca^{2+}-szegény médiumban. Ugyanakkor a lizoszómákra jellemző aciditás mellett (pH 5,0) nagyobb effektust mutatott, mint pH 8,0-nál *(2. ábra)*.

Megbeszélés

A herediter pancreatitisben szenvedő betegek kationos tripszinogén génjében felismert mutációk, arra utalnak, hogy a tripszinogén és a belőle proteolitikus hasítással képződő aktív tripszin központi szerepet játszik a pancreatitis kialakulásában. Állatokkal végzett kísérletek már korábban rámutattak arra, hogy a pancreatitishez vezető események első lépése a tripszinogén korai, a pancreason belül történő aktiválása lehet (3, 5, 13, 17). Az ember pancreatitisével kapcsolatban azonban, nem rendelkezünk hasonló patomechanizmust bizonyító adatokkal, az örökletes hasnyálmirigy-gyulladás moleku-

láris patobiokémiájának kísérletes vizsgálata viszont hozzásegíthet ilyen bizonyítékokhoz.

Közleményünkben, először az irodalomban, összehasonlítottuk a vadtípusú humán kationos tripszinogén és a két leggyakoribb pancreatitist okozó mutáns forma, az Arg117→His és az Asn21→Ile, biokémiai jellemzőit. Kísérleteinkben elsősorban arra kerestünk választ, hogy a tripszin csökkent autolízise és a tripszinogén fokozott autoaktiválása, milyen mértékben járulhat hozzá a herediter pancreatitis kóroktanához. A betegség eddig elfogadott patomechanizmusa szerint a mutációk csökkentik a tripszin autolitikus inaktivációját és ezáltal vezetnek fokozott tripszinaktivitáshoz (16, 18). Mint ismeretes, a tripszin szelektíven hasítja a bázikus aminosavak lizin és arginin melletti peptidkötéseket, és az autolízis beindításához elsőként éppen az Arg117 melletti kötést támadja meg, ami a fehérjemolekula destabilizálásához és gyors feldarabolódásához vezet.

A *patkány anionos tripszinogénjét* vizsgálva (ami ebben az állatban a domináló tripszinogén-forma), valóban kiderült, hogy az Arg117 mutációja stabilizálja mind a tripszint (9, 15), mind a tripszinogént (9, 10). Kísérleteink megerősítik, hogy ez a mutáció valóban képes stabilizálni a humán kationos tripszint. Ez a hatás alacsony Ca^{2+}-tartalmú oldatban és pH 8,0-nál volt jelentős. Az Asn21→Ile mutáció nem érint tripszinhasító helyet, ezért feltételezték, hogy ez a mutáció valamilyen *közvetett* módon gátolja meg az Arg117 melletti hasítást (2, 6, 14, 18). Kiderült azonban, hogy ennek a mutációnak nincs érzékelhető hatása a patkány tripszin autolitikus degradációjára (9) és az itt és korábban (11) bemutatott kísérletek szerint a humán kationos tripszin autolitikus inaktiválódására sem.

Ezért, arra kell következtetnünk, hogy a tripszinmolekula stabilizálása ugyan hozzájárulhat az Arg117→His mutáció okozta betegség kialakulásához, de önmagában nem lehet elégséges magyarázat a kétféle mutáció révén kialakuló örökletes hasnyálmirigy-gyulladás közös patobiokémiai mechanizmusára.

Eredményeink azt mutatják, hogy az ismert kétféle mutáció egyaránt a tripszinogén fokozott autoaktiválásához vezethet, de az autoaktiválás sebességében eltérés van: az Arg117→His mutáció gyorsabb, az Asn21→Ile mutáció lassúbb autoaktiválást okoz. Az intakt, vadtípusú tripszinogénhez viszonyítva azonban, mindkét esetben mind a citoplazmára jellemző Ca^{2+}-szegény és enyhén alkalikus, mind pedig a lizoszómákra jellemző enyhén savas közegben gyorsul az autoaktiválás sebessége. Összehasonlítva az *1.* és *2. ábrán* bemutatott eredményeket, arra következtethetünk, hogy az Arg117→His mutáció esetében megfigyelt gyorsabb autoaktiváláshoz pH 8,0-nál hozzájárulhat az autoaktiváció során képződő mutáns tripszin nagyobb stabilitása is, másrészt viszont az Asn21→Ile mutációnál ez a lehetőség nem merülhet fel. Az is látszik, hogy akár valamelyik mutánsról, akár a vadtípusú tripszinogénről van szó, az autolízisnek az inkubálás első 4 órájában, pH 5,0-nél mért sebességeiben nincs lényeges eltérés *(1. ábra)*, mégis a mutáns proenzimek autoaktiválásának sebessége jelentősen megnő *(2. ábra)*. Világos tehát, hogy a mutáns tripszinogének gyorsult autoaktiválását a tripszin csökkent autolízisével nem lehet kielégítően megmagyarázni.

Méréseink szerint a mutáns tripszinogének gyorsult autoaktiválása pH 5,0-nél és pH 8,0-nál egyaránt végbemegy. Ez amellett szól, hogy a vizsgált mutációk eseteiben mind a savanyú kémhatású lizoszómákban, mind a semleges vagy enyhén alkalikus pH-jú extralizoszomális kompartmentekben is gyorsul az autoaktiválás, emelkedik a tripszinaktivitás és így a szervben jelentősen megnőhet a pancreatitis kialakulásának veszélye. Állatkísérletek alapján feltételezik, hogy a pancreatitis közvetlen kiváltó oka az emésztő proenzimeket tartalmazó zimogén granulumok és a lizoszómák fúziója, ún. *kolokalizációja* lehet (3, 13). A lizoszómákban található savanyú proteázok képesek a tripszinogén autoaktivációját beindítani, illetve felgyorsítani, ami kóros tripszin-felszaporodáshoz vezet. Jelen megfigyeléseink szerint hasonló mechanizmus szerepet játszhat a humán pancreatitis kialakulásában is.

Figyelemreméltó, hogy a kétféle mutáció indukálta autoaktiválás sebességében jelentkező különbségek *korrelációt mutatnak* a klinikai kép súlyosságával. Összehasonlítva az Asn21→Ile mutáció okozta betegséggel, az Arg117→His mutáció miatt jelentkező herediter pancreatitis súlyosabb klinikai képet mutat, gyermekkorban korábban jelentkezik és a fellobbanások súlyossága gyakrabban éri el a kórházi kezelés szükségességének fokát (7, 18). Mindezek alapján eredményeinkből, arra következtetünk, hogy az örökletes hasnyálmirigy-gyulladás kóroktanában a *mutációk okozta gyorsult tripszinogén-autoaktiváció* alapvető tényező lehet.

Köszönetnyilvánítás: Sahin-Tóth Miklós köszönetet mond H. Ronald Kabacknak (University of California, Los Angeles) e munka támogatásáért, valamint Gráf Lászlónak, Szilágyi Lászlónak és Pál Gábornak (ELTE Biokémiai Tanszéke, Budapest) értékes tanácsaikért.

IRODALOM: 1. *Ferec, C., Raguenes, O., Salomon, R. és mtsai:* Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. J. Med. Genet., 1999, *36*, 228–232. – 2. *Gorry, M. C., Gabbaizedeh, D., Furey, W. és mtsai:* Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol., 1997, *113*, 1063–1068. – 3. *Kisfalvi K., Burghardt B., Varga G. és mtsa:* A hasnyálmirigyszövet védelmét befolyásoló tényezők kritikai értékelése. Orv. Hetil., 1996, *137*, 787–791. – 4. *Lengyel, Z., Pál, G., Sahin-Tóth, M.:* Affinity purification of recombinant trypsinogen using immobilized ecotin. Prot. Expr. Purif., 1998, *12*, 291–294. – 5. *Machovich, R., Papp, M., Fodor, I.:* Protein synthesis in acute pancreatitis. Biochem. Med., 1970, *3*, 376–383. – 6. *Nishimori, I., Kamakura, M., Fujikawa-Adachi, K. és mtsai:* Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. Gut, 1999, *44*, 259–263. – 7. *Perrault, J.:* Hereditary pancreatitis. Gastroenterol. Clin. North. Am., 1994, *23*, 743–752. – 8. *Rinderknecht, H.:* Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. Dig. Dis. Sci., 1986, *31*, 314–321. – 9. *Sahin-Tóth, M.:* Hereditary pancreatitis-associated mutation Asn21→Ile stabilizes rat trypsinogen in vitro. J. Biol. Chem., 1999, *274*, 29699–29704. – 10. *Sahin-Tóth, M., Gráf, L., Tóth, M.:* Trypsinogen stabilization by mutation Arg117→His: a unifying pathomechanism for hereditary pancreatitis? Biochem. Biophys. Res. Comm., 1999, *264*, 505–508. – 11. *Sahin-Tóth, M.:* Human cationic trypsinogen: role of Asn21 in zymogen activation and implications in hereditary pancreatitis. J. Biol. Chem., 2000, *275*, 22750–22755. – 12. *Sahin-Tóth, M., Tóth, M.:* Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. Biochem. Biophys. Res. Comm., 2000, *278*, 286–289. – 13. *Steer, M. L.:* Frank Brooks memorial Lecture: The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. Pancreas, 1998, *17*, 31–37. – 14. *Teich, N., Mossner, J., Keim, V.:* Mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis. Hum. Mutat., 1998, *12*, 39–43. – 15. *Várallyai, É., Pál, G., Patthy, A. és mtsai:* Two mutations in rat trypsin confer resistance against autolysis. Biochem. Biophys. Res. Comm., 1998, *243*, 56–60. – 16. *Whitcomb, D. C., Gorry, M. C., Preston, R. A. és mtsai:* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat. Genet., 1996, *14*, 141–145. – 17. *Whitcomb, D. C.:* Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. Gastroenterol., 1999, *116*, 770–772. – 18. *Whitcomb, D. C.:* Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. Gut, 1999, *45*, 317–322.

(Tóth Miklós dr., *Budapest*, Pf. 260. 1444)

Fiatalkori ischaemiás stroke

Szapáry László dr., Szőts Mónika dr., Pál Endre dr. és Nagy Ágnes dr.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológia Klinika (igazgató: Czopf József dr.)
I. Belklinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)[1]

Fiatalkori stroke-ról 45 év alatti életkorban beszélünk. Az ischaemiás stroke előfordulása ritka ebben az életkorban, az etiológiai tényezők kiderítése és megfelelő kezelése alapvető fontosságú a betegség ismétlődésének megelőzésében. A szerzők az 1988–1998 közötti időszakban 84 fiatal stroke-beteget észleltek klinikájukon. A nemzetközi tanulmányok adataitól eltérően a rizikófaktorok között a dohányzás után a hyperlipidaemia volt a leggyakoribb, ami a lakosság táplálkozási szokásaival hozható összefüggésbe. A betegség hátterében az atherosclerosis (33,3%) mellett prothromboticus állapot (15,5%), valamint cardiogen embolisatio (9,5%) volt igazolható, de a betegek 17,9%-ában az etiológia nem tisztázódott. A célzott kezelés mellett a betegek 77,4%-ában a felvételi idegrendszeri tünetek javulását észlelték, míg 3,6%-ban progressziót találtak, a betegek 7%-a hunyt el. Tanulmányukban a fiatalkori stroke előfordulási gyakorisága, az etiológiai tényezők megoszlása alapvetően a nemzetközi statisztikákkal egyező. Hazai sajátosságokat tükröz a fent említett rizikófaktorok, elsősorban a hyperlipidaemia kiemelkedő előfordulása. A tisztázatlan esetek száma a diagnosztikai lehetőségek korlátaira utal.

Kulcsszavak: cerebrális ischaemia, fiatal felnőtt, rizikófaktorok, etiológia

Ischemic stroke in young adults. Ischemic strokes appear infrequently in young adults before age of 45. It is important to find the etiologic factors and treatment them adequately for preventing the recurrence. Between 1988–1998 eighty-four stroke patients were observed in the authors' clinic. Smoking and hyperlipidemia were the most frequent risk factors. These were different from other studies and they can related to the national eathing habits. Atherosclerosis (33.3%), prothrombotic states (15.5%) and cardiogenic embolism (9.5%) were found in the background, but the etiology remained unclear in 17.7% of patients. Neurological signs improved in 77.4% of patients, but deterioration was found in 3.6% and 7% of patients died in spite of appropriate therapy. The frequency of the stroke in young adults and distribution of etiological factors were similar to the other studies. The occurrence of above mentioned risk factors – mainly the frequently observed hyperlipidemia – reflets local feeding features. Because of the limited diagnostic tools some cases remained unclear.

Key words: cerebral ischemia, young adults, risk factors, etiology

Bár a cerebrális infarktust az idősebbek betegségeként tartják számon, az irodalom szerint az agyi ischaemiás károsodások 3%-a fiatal felnőttkorban következik be (14, 20). Határértéknek általában a 45. év előtti életkort adják meg (1, 3, 7), ezt egyes szerzők kiterjesztik az 50. életévig (4). A fiatalkori stroke előfordulása ezen korosztályon belül növekvő tendenciát mutat, incidenciája 6/100 000/év 15–39 éves korban, amely közel 38/100 000/évre nő a 40–44 életévben (3, 15).

Vezető kórokok a 45 évesnél idősebb pácienseknél az extra- vagy intracranialis erek atherosclerosisa (AS), valamint a cardiogen eredet. Ezzel szemben a 45 éves kor alatti betegek agyi ischaemiás megbetegedésének etiológiája nagyobb változatosságot mutat (3, 4).

Az etiológia tisztázásának jelentősége a betegség prognózisának, ismétlődésének megítélésében, valamint terápiájának megválasztásában rejlik. A fiatalkori ischaemiás stroke (IS) mortalitása szignifikánsan magasabb azoknál a pácienseknél, akiknek betegsége a nagyereket érintő atheroscleroticus elváltozás következtében alakult ki, illetve szignifikánsan alacsonyabb, amennyiben nem derült fény az IS okára (14). A rekurrens stroke-ok aránya a fiatal populációban magas, mintegy 9%. Legnagyobb valószínűséggel a cardioemboliában, nagyérbetegségben szenvedőknél fordul elő (14). A kóroki tényezők pontos felderítése alapján meghatározható az adekvát terápia. Az antikoaguláns, thrombocytaaggregációt gátló kezelés, valamint az érsebészeti megoldások alkalmazása révén a fent említett ismétlődési arány mérsékelhető (8).

Retrospektív tanulmányunkban a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának tízéves beteganyagában a fiatalkori ischaemiás stroke klinikumát és patogenetikai tényezőit tekintjük át. Célunk, eredményeink nemzetközi adatokkal való összehasonlítása, az esetleges különbségek hátterében rejlő okok tisztázása.

Rövidítések: IS = ischaemiás stroke; TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; AS = atherosclerosis; OAC = orális antikoncipiens; APAS = antifoszfolipid szindróma; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; ANF = antinukleáris faktor; RF = reumafaktor; CRP = C-reaktív protein; APCR = aktivált protein C-rezisztencia; AT III = antitrombin III; CT = komputertomográfia; MRA = mágneses rezonancia angiográfia; DSA = digitalis subsztrakciós angiográfia; TEE = transoesophagealis echokardiográfia; TTE = transthoracalis echokardiográfia

Anyag és módszer

Vizsgálatunkban a PTE Neurológiai Klinikáján 1988 és 1998 között kezelt stroke-betegeknél a következő szempontokat vettük figyelembe:

- 45 év ≥ életkor;
- képalkotó vizsgálattal igazolt agyi infarktus;
- képalkotó vizsgálat hiányában vagy az akut képalkotó eljárás negativitása esetén, 24 órán túl perzisztáló góctünetek és a klinikum alapján valószínűsíthető agyi infarktus.

A fenti kritériumok alapján 84 beteg adatait dolgoztuk fel. A családi anamnézis felvétele, a rizikófaktorok dokumentálása, a panaszok, neurológiai tünetek megjelenésének ideje a felvételhez képest, ezek intenzitása, dinamikája alapvető információt nyújtottak. Az etiológia tisztázásában fontos szereppel bírtak a rutin-laboratóriumi paraméterek, a haemorrheológiai értékek, az öröklétes vagy szerzett coagulopathia irányába végzett vizsgálatok (AT-III-hiány, protein C- és S-rezisztencia, APCR), valamint a vasculitiseket igazoló immunvizsgálatok (ANCA, ANF, RF, CRP, antikardiolipin-antitest). További diagnosztikus lépést jelentettek a képalkotó eljárások (CT, MRI, MRA, DSA, carotis duplex scan, transoesophagealis echokardiográfia (TEE), transthoracalis echocardiográfia (TTE) (12). Vizsgálataink részét képezte végezetül a betegek követése, a prognózis, illetve az ismétlődés mértékének meghatározása.

Az etiológiai csoportok létrehozásakor az *Adams*-féle osztályozás (1) és a későbbiekben általa létrehozott *TOAST* kritériumrendszer (2, 3) szolgált alapul. Az előbbi tanulmány 5 csoportot alakított ki: atheroscleroticus, non-atheroscleroticus vasculopathiák, cardiogen stroke, hematológiai eltérések által kiváltott ischaemiás károsodások és egy ötödik kategória, melyet ismeretlen eredetű esetekként definiálnak. A TOAST klasszifikáció megkülönböztet nagyereket érintő atherosclerosist (thrombosis-/embolia), kisér-elzáródást (lacunaris stroke), cardioembolisatiót és egy, a ritkább kórokként számon tartott tényezőknek fenntartott kategóriát (non-atheroscleroticus vasculopathiák, hypercoagulabilis állapotok). Az ismeretlen eredetű eseteket tárgyaló csoportba nemcsak a tisztázatlan etiológiájú, hanem az inkomplett módon kivizsgált esetek tartoznak, illetve a kettő vagy több etiológiai tényezővel rendelkező betegek is.

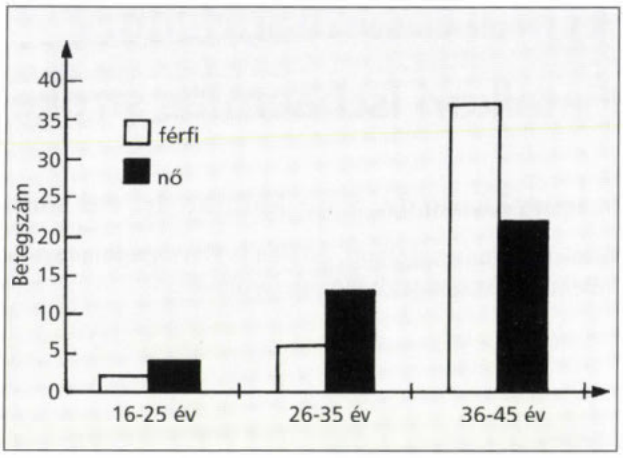
A két tanulmány értékelése alapján beteganyagunkban a következő etiológiai kategóriákat hoztuk létre: 1. Cardiogen stroke; 2.. Hematológiai, mely tartalmazza a hypercoagulabilitással, hyperviscositassal járó eseteket; 3. Atherosclerosis–nagyér érintettség; 4. Arteriosclerosis-kisérbetegség lacunaris infarktusokkal; 5. Egyéb megbetegedések, melyhez sorolhatók a különböző non-atheroscleroticus vasculopathiák, illetve a ritkább kórokként számon tartott tényezők, mint migrén, orális antikoncipiensek, akut alkoholintoxikáció, Moya-Moya-betegség; 6. Ismeretlen etiológiájú esetek; 7. Vegyes kategória, mely az együttesen több kóroki tényezővel rendelkező betegeket tartalmazza.

A statisztikai értékelése során χ^2-próbát alkalmaztunk, a $p < 0,05$ eredményt szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények

Az említett tízéves időszakban 84 betegnél diagnosztizáltunk fiatalkori ischaemiás stroke-ot, átlagéletkoruk 38,9 ± 7,0 év. Intézményünk regionális centrum jellegét és Baranya megye lakosságát figyelembevéve, a betegség incidenciája kb. 2/100 000/év volt. A nemi megoszlás enyhe férfi dominanciát (54% férfi, 46% nő) mutatott, míg a korcsoportonkénti nemi megoszlás a fiatalabb, 35 év alatti korosztály határozott női dominanciáját igazolta. A kor előrehaladtával nem meglepő módon a fiatalkori IS gyakoribb megjelenését találtuk, 10 évente megháromszorozódott előfordulása *(1. ábra)*.

A *rizikófaktorok*at vizsgálva a betegek 50%-ában dohányzás, 35,7%-ában hyperlipidaemia, 25%-ában krónikus alkoholfogyasztás, 22,6%-ában hypertensio, 2,4%-ában kezelt diabetes mellitus, 2%-ában szívbetegség volt felderíthető.



1. ábra: Korcsoportok szerinti megoszlás

Anyagunkban 15% a biztosan antikoncipienst szedők száma, az érték az esetek egy részében hiányos anamnézisfelvétel miatt bizonytalan. A betegek 36%-ában nem találtunk rizikófaktort, 31%-ban több rizikófaktorra derült fény *(1. táblázat)*.

Laboreredményeink szerint a prothromboticus és hyperviscosus állapotok közül a felvételi magasabb fibrinogén-szint (17%), az antikardiolipin-antitest pozitivitása (9,5%), a polyglobulia (4,7%) fordult elő legnagyobb arányban. Coagulopathiát a betegek 12%-ánál diagnosztizáltunk, melyek megoszlása a következőképpen alakult: protein-C-hiány 3,6%, protein-S-hiány 3,6%, AT-III-hiány 2,4%, APCR 2,4%. Három esetben kombinált véralvadási defektust találtunk. Immunológiai eltérést 6 betegnél (7,1%) igazoltunk, leggyakrabban ANCA pozitivitást (4,5 %).

1. táblázat: A rizikófaktorok megoszlása

Rizikófaktorok	PTE Neurológiai Klinika (%)	Alvarez (%)	Kristensen férfi/nő (%)	Adams (1986) (%)
Dohányzás	50	56,7 NS	33,8/38,6 p<0,01	14,6 p<0,01
Hyperlipidemia	35,7			2,1 p<0,01
Alkohol	25	37,8 NS		
Hypertensio	22,6	23,3 NS	2,58/20,5 NS	15,3 p<0,05
Diabetes mellitus	2,4	10,9 p<0,01	3,2/2,2 NS	10,4 p<0.1

A százalékos eredmények alatt adataink és az irodalmi adatok közötti szignifikanciát jelöltük; NS=nem szignifikáns

Betegeink 98%-ánál (82 fő) végeztünk *képalkotó vizsgálat*ot, 65 CT-vizsgálat (77%) és 39 MRI-vizsgálat (46%) történt. A képalkotó eljárások eredményei alapján az IS érterületi megoszlása a következőképpen alakult:

- carotis területi: 58 (69%);
- vertebrobasilaris területi: 16 (19%);
- multiplex károsodás: 10 (12%).

Duplex scan vizsgálat 32%-ban talált kisfokú atherosclerosist, míg az esetek 18%-ában súlyos, 50%-ot meghaladó szűkülettel járó érelmeszesedést igazoltunk. Feltű-

2. táblázat: Az etiológiai tényezők megoszlása

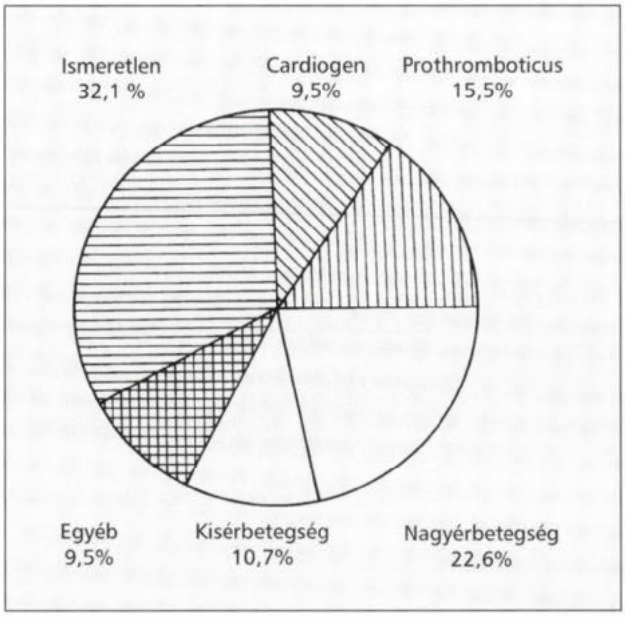
Kategóriák	PTE Neurológia Klinika (%)	Adams (1986) (%)	Adams (1995) (%)	Lisovoski (1991) (%)	Alvarez (1989) (%)	Kittner (1998) (%)
Nagyér	22,6	27 NS	9,7 p<0,01	21,6 p<0,01	22,7 NS	3,8 p<0,01
Kisér	10,7		7,9 NS		11,6 NS	19,8 p<0,05
Ismeretlen	32,1		34,3 NS			
Több ok (vegyes)	14,2				17,6 NS	
Ismeretlen	17,9	7 p<0,01		20 p<0,01		31,8 p<0,01
Hematogén	15,5	15 NS		8,1 p<0,01		
Egyéb (non-atheroscl. vasculopathiák, OAC, migrén)	9,5	27 p<0,01	30,4 NS	37,1 p<0,01	4,9 p<0,05	37,7 p<0,01
Cardiogen	9,5	24 p<0,01	17,6 p<0,05	12,8 NS	13,5 NS	31,1 p<0,01

A százalékos eredmények alatt adataink és az irodalmi adatok közöti szignifikanciát jelöltük; NS=nem szignifikáns

nően magas a carotisocclusiók aránya (10%), carotis- vagy vertebralis dissectiót nem igazoltunk.

A *kardiológiai vizsgálatok* során az esetek 9,5%-ában észleltünk eltérést, ezeket az etiológiai kategóriák tárgyalásánál részletezzük.

A fenti vizsgálati eredményeink alapján beteganyagunkban az etiológiai csoportok megoszlását a *2. ábra* mutatja. A legnagyobb csoportot az atherosclerosis képezte. A nagyér-AS (22,6%) és a kisér-AS (10,7%) együttesen 33,3%-ot tett ki. A második helyen szereplő ismeretlen kategória (32,1%), a következő megoszlást mutatta: 17,9%-ban nem tudtunk egyértelmű etiológiai tényezőt igazolni, 14,3%-ban két vagy több ok volt azonosítható. A leggyakoribb hematológiai-etiológiai tényező az APAS mellett a hyperfibrinogenaemia, polyglobulia. Cardiogen eredetű eseteink több mint felében műbillentyű-elégtelenségre derült fény, míg a második helyen a pitvari septumdefektus szerepelt. Az egyéb, ritkább kórokokat tartalmazó kategóriában az első helyen szerepelnek az immunológiailag pozitív esetek (7,1%). Eredményeinknek nemzetközi adatokkal való összehasonlítását tartalmazza a *2. táblázat.*



2. ábra: A fiatalkori ischaemiás stroke etilógiájának megoszlása

A betegség prognózisát tekintve, a betegek 77,4%-ának tünetei a felvételt követően javultak, 12%-ának állapota stagnált, 3,6%-ban volt a klinikai kép progresszív, illetve a betegek 7%-a hunyt el, az esetek többségében koponyaűri nyomásfokozódás, beékelődés következtében, ehhez két esetben bronchopneumonia társult, egy betegnél heveny szívelégtelenség vezetett halálhoz. A betegek egyéves követése során 8 esetben (9,5%) észleltünk újabb stroke-ot.

Megbeszélés

A fiatalkori IS előfordulási gyakorisága saját beteganyagunkban 3,9% volt, mely egyezett az irodalmi adatokkal (14, 20). A betegség incidenciája a vizsgált időszakban stagnált.

Az életkor növekedésével a fiatalkori IS gyakoribb előfordulását találtuk. Hasonlóan emelkedő incidenciáról számoltak be *baltimore*-i felmérések (15).

A nemi megoszlás enyhe férfi dominanciát mutatott (54% férfi, 46% nő) hasonlóan *Adams* felméréséhez (55% férfi, 45% nő) (3). A korcsoportonkénti nemi megoszlás azonban a 35 év alatti korosztály női, a 35 év feletti korcsoport férfi dominanciáját igazolta. *Lisovoski* eredményeinkkel egybevágóan a fiatalabb (30 év alatti) populáció női dominanciáját mutatta ki (20). Magyarázatként szolgálhat e korcsoport orális antikoncipiens (OAC)-szedése. A régebben használt magas (50 μg<) ösztrogén tartalmú OAC-k kimutathatóan növelik az IS előfordulását (16, 19, 22). A stroke-ot elszenvedett nők esetében az OAC-k szedése kétszer gyakoribb (36%), mint a hasonló korú egészséges populációban (16%) (12). Betegeinknél 15% az OAC-t szedő nők aránya.

A rizikófaktorok előfordulási gyakorisága beteganyagunkban és irodalmi adatokkal való összehasonlítása az *1. táblázat*ban látható. *Hypertonia* esetében eredményünkkel (22,6%) azonos előfordulási arányról számoltak be a spanyol és a svéd kutatócsoportok (20,5–25,8%) (4, 18), *Adams* eredményeihez képest szignifikánsan magasabb előfordulást találtunk. A *dohányzás* gyakorisága (50%) *Alvarez* értékeivel (56,7%) egyezett, más kutatók ennél ritkább előfordulást igazoltak. *Cukorbetegség*, mint kóroki tényező

előfordulása az irodalomban szélsőséges értékeket mutat (2,2–30,6%) (4), betegeinknél megjelenése alacsony (2,4%), hasonlóan *Kristensen* eredményeihez (3,2–2,2%) (18). Az *alkoholfogyasztás* tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést *Alvarez* adataihoz képest (4). A *hyperlipidaemia* előfordulása az irodalmi adatokhoz viszonyítva (1) saját anyagunkban feltűnően magas (35,7%), ami a magyar populáció helytelen táplálkozási szokásaiból adódhat.

A legnagyobb etiológiai csoport az AS volt, szinte mindegyik nemzetközi tanulmány szerint, előfordulási gyakorisága saját eredményünkhöz közeli értéket (33,3%) mutatott. A nagyérbetegség előfordulása adataink alapján a kisérbetegség kétszerese, hasonlóan *Alvarez* adataihoz (4).

A nemzetközi tanulmányok „ismeretlen"-ként definiált kategóriájának előfordulása jelentős szórást mutat (7–40%) (10, 18), ezt – többek között – a csoport eltérő definíciói, a változó korhatár, a kritériumrendszerek eltérő használata magyarázhatja. Saját anyagunkban a valóban tisztázatlan eredetű esetek száma 17,9%, emellett betegeink 14%-a 2 vagy több etiológiai faktorral rendelkezik (vegyes kategória). A nagyobb nemzetközi vizsgálatokat figyelembevéve a két csoport ötvözhető, ezáltal az „ismeretlen" esetek száma 32%-ra növekszik. Álláspontunk szerint, azon esetek, melyeknél több etiológiai tényezőre is fény derül, ismeretlen csoporton belül való tárgyalása erősen vitatható.

A hematológiai kóroki csoport saját eredményünkkel (15,5%) azonos előfordulást mutatott *Adams* (15%) első felméréseiben (1). Az irodalom e tekintetben igen változatos, mivel a prothromboticus állapotokat nem minden tanulmány tárgyalja különálló csoportként.

A cardiogen eredetű stroke aránya a nemzetközi adatoknál alacsonyabb. A csoport részaránya esetleg növelhető a TEE-vizsgálatok gyakoribb alkalmazásával.

Az egyéb kategória esetszáma szignifikáns eltérést tükrözött valamennyi irodalmi adathoz képest. Ennek magyarázata lehet, hogy ez a csoport a legnehezebben definiálható, az irodalomban a legheterogénebb kategória.

Az IS 6 esetben (7%) végződött fatálisan a fent említett kórokok következtében. Hasonló halálozási arányszámot kapott Adams (6,9%) (1), illetve Kristensen (5,7%) is (18).

Az ismétlődő IS-megbetegedés előfordulási gyakorisága 9,5% a tízéves követés alatt. Az esetek többségében több kóroki tényező volt azonosítható, azonban az alacsony betegszám (3) miatt következtetéseket nem lehet levonni. Hasonló eredményt (9%) közölt *Kapelle* (14), aki az ismeretlen és a nagyérbeteg csoportban, míg Adams a cardioemboliás IS-ben észlelt nagyobb recidíva-hajlamot.

A fiatalkori IS előfordulási gyakorisága tanulmányunkban a nemzetközi irodalom adataihoz hasonló. A 35 év alatti korosztályban határozott női, felette pedig az időskori stroke-hoz hasonlóan férfi dominanciát igazoltunk. Vezető rizikófaktor a dohányzás és a hyperlipidaemia. A fiatalkori ischaemiás stroke etiológiája igen heterogén, ami az időskori eseteknél jóval körültekintőbb, a súlyosabb ictusok maradványtüneteinek elkerülése végett pedig gyors kivizsgálást indikál. A fiatal életkor ellenére az esetek harmadában az athero-, illetve arteriosclerotic folyamat az oki tényező (3, 6, 9, 11, 13). A kardiológiai eredet adekvát kizárása csak TEE-vel történhet. A rizikófaktorok korai kiszűrése, az időben megkezdett primer prevenció a betegség előfordulási gyakoriságát jelentősen csökkenthetné, illetve az életkori megjelenést későbbre tolhatná. A kórkép kimenetele az időskori stroke-hoz viszonyítva jóval kedvezőbb, hatékony szekunder-prevencióval a rövid távú ismétlődési kockázat 10% alatt tartható. Bár a háttértényezők felderítésére vonatkozó vizsgálatok az elmúlt években jelentősen bővültek, az esetek továbbra is nagy számban felderítetlenek maradnak.

IRODALOM: 1. *Adams, H. P., Butler, M. J., Biller, J. és mtsai:* Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. Arch. Neurol., 1986, *43,* 793–796. – 2. *Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kapelle, L. J. és mtsai:* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke, 1993, *24,* 35–40. – 3. *Adams, H. P., Kapelle, L. J., Biller, J. és mtsai:* Ischemic stroke in young adults. Arch. Neurol., 1995, *52,* 491–495. – 4. *Alvarez, J., Matias-Guiu, J., Sumalla, J. és mtsai:* Ischemic stroke in young adults. I. Analysis of the etiological subgroups. Act. Neurol. Scand., 1989, *80,* 28–34. – 5. *Anzola, G. P., Magoni, M., Ascari, E. és mtsai:* Early prognostic factors in ischemic stroke. Stroke, 1993, *24,* 1496–1500. – 6. *Bogousslavsky, J., Regli, F.:* Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Arch. Neurol., 1987, *44,* 479–482. – 7. *Bogousslavsky, J., Pierre, P.:* Ischemic stroke in patients under 45 years. Neurol. Clin., 1992, *10,* 113–124. – 8. *Caplan, L. R., Diener, H. C.:* Cerebral ischemia. In Neurological Disorders: Course and Treatment. Szerk.: Brandt T., Caplan L. R. Academic Press, London, 1996, 257–273. old. – 9. *Carolei, A., Marini, C., Ferranti, E. és mtsai:* A prospective study of cerebral ischemia in the young: analysis of pathogenic determinants. Stroke, 1993, *24,* 363–367. – 10. *Chimowitz, M. I.:* Ischemic stroke in the young. In Cerebrovascular Diseases. Szerk.: Welch, K. M. A., Caplan L. R. Academic Press, London, 1997, 330–332. old. – 11. *Chancellor, A. M., Glasgow, G. L., Ockleford, P. A. és mtsai:* Etiology, prognosis and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. Stroke, 1989, *20,* 477–482. – 12. *Csiba L.:* A fiatalkori ischaemiás stroke néhány jellemzője. Magyar Stroke Társaság: Agyérbetegségek 1995–1996, 9–12. – 13. *Gracies, J. M., Woimant, F., Mas, J. L. és mtsai:* Stroke in young adults: a prospectiv etiological study in 142 cases. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 1992, *2* (Suppl), S20. – 14. *Kapelle, L. J., Adams, H. P., Heffner, M. L. és mtsai:* Prognosis of young adults with ischemic stroke. Stroke, 1994, *25,* 1360–1365. – 15. *Kittner, S. J., McCarter, R. J., Sherwin, R. W.:* Black-white differences in stroke risk among young adults. Stroke, 1993, *24* (Suppl I), I. 13–15. – 16. *Kittner, S. J.:* Stroke in young adults: Progress and opportunities. Neuroepidemiol., 1998, *17,* 174–178. – 17. *Kittner, S. J., Stern, B. J., Wozniak, M.:* Cerebral infarction in young adults. Neurol., 1998, *50,* 890–894. – 18. *Kristensen, B., Malm, J., Calberg, B. és mtsai:* Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. Stroke, 1997, *28,* 1702–1708. – 19. *Lidegaard, O.:* Oral complications and risk of a cerebral thromboembolic attacks: Results of a case-control study. BMJ, 1993, *306,* 956–963. – 20. *Lisovoski, F., Rousseaux, P.:* Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1991, *54,* 576–579. – 21. *Petitti, D. B., Sidney, S., Bernstein, A. és mtsai:* Stroke in users of low-dose oral contraceptives. N. Engl. J. Med., 1996, *335,* 8–15. – 22. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception:* Ischemic stroke and combined oral contraceptives: Results of an international, multicentre, case-control study. Lancet, 1996, *348,* 498–505.

(Szapáry László dr., *Pécs,* Rét u. 2. 7623)

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!"

(Bródy)

A kromoszómaanalízis és a bleomycin-teszt hazai alkalmazhatóságának vizsgálata a fej–nyaki laphámrák prevenciójában

Székely Gábor[1], Remenár Éva dr.[2], Kásler Miklós dr.[2], Bodrog Andrea dr.[3] és Gundy Sarolta dr.[1]

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Onkocitogenetikai Osztály (osztályvezető: Gundy Sarolta dr.)[1]
Fej–Nyak Sebészeti Osztály (osztályvezető: Pólus Károly dr.)[2]
Szent László Kórház, Budapest, III. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető: Telegdy László dr.)[3]

Magyarország kedvezőtlen rákhalálozási mutatói miatt a hazai prevenció egyik legfontosabb igénye a rákkockázat különböző biomarkereinek kutatása. A szerzők tisztázni kívánták, hogy az itthoni előnytelen környezeti és életviteli körülmények között a már rutinszerűen használt konvencionális kromoszómaanalízis mellett az USA-ban bevezetett bleomycin-teszt alkalmazható-e a fej–nyaki laphámrákos betegek egyéni mutagénérzékenységének és rákhajlamának monitorozására. Az eljárás a perifériás vér lymphocyták in vitro bleomycin-kezelése következtében kialakuló kromatidtörések egy sejtre eső átlaga alapján (b/c) tükrözi a genetikai fogékonyság mértékét. Minthogy a daganatok kialakulását a környezeti mutagének befolyásolják, a módszert alkalmazó kutatócsoportoktól eltérően a 111 fej–nyaki laphámrákos beteggel szemben nemcsak 230 egészséges kontrollt (106 nemdohányzó és 124 dohányzó) illesztettek, hanem a rákos betegekkel teljesen azonos életvitelű, 44 erősen dohányzó és alkoholizáló, nem tumoros májbeteget is vizsgáltak. A konvencionális kromoszómaanalízis alapján a fej–nyak daganatos betegekben volt a legtöbb az aberrációt hordozó sejt (3,34%), míg az alkoholista májbetegek (2,73%) és az egészséges dohányzók (2,88%) értékei nem tértek el. Tehát a spontán kromoszóma-törékenységben megnyilvánuló genetikai instabilitást leginkább a tumoros állapot tükrözte. A bleomycin-teszttel mért mutagénérzékenység viszont mind a fej–nyak tumoros (1,16 b/c), mind az alkoholista májbetegek csoportjában (1,34 b/c) szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollban (1,0 b/c). A bleomycin-teszt tehát nemcsak a rákbetegségnek, hanem az azonos etiológiájú alkoholos májbetegségnek is biomarkere. A b/c értékeknek a kontrollal való nagyfokú átfedése miatt a módszer egyéni rákkockázat becslésére viszont nem alkalmas. Ezt támasztja alá az is, hogy a magyar kontrollcsoportok 63–67%-a mutagénérzékeny az amerikai 23%-kal szemben. Tehát ez a módszer – hazai körülmények között – a kontrollokkal szemben nem szelektív biomarker, vélhetően a komplexebb expozíciós háttér miatt. A rákhajlam becslésére a konvencionális kromoszómaanalízis eredményei több információt nyújtanak.

Kulcsszavak: prevenció, kromoszómaaberrációk, bleomycin-teszt, fej–nyaki laphámrák, alkohol

Validity of chromosomal analysis and bleomycin sensitivity assay in the prevention of head and neck cancer in Hungary. Because of unfavourable cancer mortality statistics of Hungary, the search of different biomarkers is one of the most important demands of the national primary cancer prevention programme. The aim of this study was to clarify the usefulness of bleomycin sensitivity assay elaborated in the USA, and to find whether it serves under our environmental conditions as a biomarker of individual sensitivity and risk for head and neck cancer, beside chromosomal aberration analysis. The test reflecting mutagen sensitivity is based on the mean values of chromatid breaks induced by bleomycin in vitro in a single lymphocyte (break/cell = b/c). Since cancer formation is influenced by environmental mutagens, in contrast to others, their 111 head and neck cancer patients were matched not only with 230 healthy controls (106 nonsmokers and 124 smokers), but also with 44 strong alcoholic and smoking patients with liver diseases whose lifestyle did not differ from that of the cancer patients. According to the results of conventional chromosome analysis, the aberrant cell frequency was the highest in the cancer patients (3.34%), while in the alcoholics (2.73%) and healthy smokers (2.88%) the values were similar. Thus, the genetic instability occurring in the form of elevated rate of spontaneous chromosomal aberrations was mostly expressed in head and neck cancer patients. Mutagen sensitivity measured by the b/c values of bleomycin assay was significantly higher in both the cancer (1.16 b/c) and the alcoholic patients (1.34 b/c) compared with the controls (1.0 b/c). The bleomycin sensitivity assay, therefore, seems to be the biomarker not only of cancer, but also the disease of the same etiology such as alcohol-related liver disease. However the method is not suitable for the assessment of individual cancer risk because of the high variability of b/c values in each group, and their considerable overlapping with the controls. It can also be supported with extremly high mutagen sensitivity of Hungarian controls (63 and 67%), which is three-fold of US values (23%). The bleomycin sensitivity assay is not a selective biomarker if comparing to the controls, probably due to the action of more complex exposures under Hungarian environmental conditions. When estimating cancer risk, the results of conventional chromosome analysis offer more information than bleomycin sensitivity assay.

Key words: primary prevention, head and neck cancer, alcohol, chromosomal aberrations, bleomycin sensitivity assay

A Nemzetközi Rákügynökség adatai szerint (3) a közép- és kelet-európai régióban, de különösen hazánkban az utóbbi 5–10 évben drámaian emelkedett a dohányzásra és alkoholizálásra visszavezethető fej–nyaki laphámrákokból eredő daganathalálozás. Az előrejelzések szerint ez a kedvezőtlen tendencia várhatóan tovább romlik és a magyarországi fej–nyak eredetű rák mortalitása 2004-ben az 1994-esnek a duplájára nő. Hazánkban a KSH adatai szerint (20), az egy főre jutó alkoholfogyasztás abszolút alkoholban kifejezett mennyisége az 1960-ban mért 6,1 l/főről a 80–90-es években 11 l/fő fölé emelkedett, a dohányfogyasztás pedig 1,8 kg/főről 2 évtizedes növekedési periódus után, bár kissé csökkent, de még mindig 1,6 kg/fő. E kóroki tényezők mutagén és karcinogén hatását, amely leginkább talán a fej–nyaki laphámrákok kialakulásában jelenik meg, számos irodalmi adat támasztja alá (1, 7). Tény azonban, hogy az ilyen életvitelű embereknek nem mindegyikében alakul ki daganat. A külső környezeti expozíciók ugyanis lényeges, de nem kizárólagos okai a karcinogenezisnek. A karcinogének hatásának fokozódását és/vagy a rák kialakulását veleszületett tényezők, a genetikailag meghatározott egyéni fogékonyság is módosítja (22, 33). Bármilyen súlyú is legyen a környezeti és/vagy genetikai komponensek szerepe, a rákmegelőzés egyik alapvető feladata a prediktív tesztek kidolgozása, amelyek a rákhajlam fokozódását jó időben jelzik. Az erre szolgáló biomarkerek közül a legelterjedtebb a testi sejtek kromoszóma-sérüléseinek vizsgálata. A módszer a perifériás vér lymphocyták kromoszómáiban a DNS mutabilitására utaló aberrációk értékelésén alapul, és a géntoxikus anyagokkal kapcsolatba kerülő személyek szűrését teszi lehetővé (4, 9, 23, 24, 35, 36). Az eljárás biológiai alapja a kromoszómák és a DNS töréspontjainak egybeesése az onkogének vagy szuppresszor-gének lokalizációjával, ami a tumorgenezis egyik kiindulópontja lehet (39, 40). Minél több a sérült kromoszóma, annál nagyobb a rák kialakulásának valószínűsége (2, 13). A kromoszómaaberrációk vizsgálata egyéni szinten azonban csak jól behatárolt körülmények között alkalmas a rákkockázat becslésére (4, 13). *Hsu és mtsai* az USA-ban egy olyan módszert dolgoztak ki, amellyel kiszűrhetők a genetikai konstitúciójukból eredően rákbetegségre hajlamos egyének (15). A vizsgálandó személy lymphocytáiban a sejtciklus G_2-fázisa végén a bleomycinnel *in vitro* kezelt sejtekben szinte kizárólag kromatidtípusú törések keletkeznek. A kromatidtörés/sejt (break/cell = b/c) átlagértékek alapján a vizsgált személyek hiperérzékeny (b/c > 1,00), intermedier érzékeny (b/c = 0,81–1,00) és rezisztens (b/c < 0,81) fenotípusú kategóriákba sorolhatók (16–18). A fej–nyaki daganatos páciensek közel háromnegyedét (73%), míg az egészségeseknek csak egynegyedét (23%) találták hiper- vagy intermedier érzékenynek, amit nyugat-európai munkacsoportok is megerősítettek (6, 18). A környezettel közvetlen kapcsolatban álló szervek daganatai esetében (például tüdőrák, vastagbélrák) a rákbetegek és kontrollok megoszlásában az előbbihez hasonló érzékenységi arányokat mutattak ki, miközben a hiperszenzitivitást a kor, a nem, a dohányzási vagy alkoholizálási szokások nem befolyásolták (6, 18, 25, 32, 33).

Magyarország rákhalálozási világelsősége (21) és a fejnyaki laphámrákos (FNyLR) betegek számának drámai növekedése késztetett bennünket arra, hogy megelőzési stratégiánk egyik lehetőségeként először vizsgáljuk a bleomycin-teszt alkalmazhatóságát hazai betegcsoportokon, a konvencionális kromoszómaanalízis mellett.

A FNyLR betegek genetikai érzékenységének tanulmányozásakor nemcsak daganatmentes egészséges kontrollokat, hanem azok dohányzási szokásait is figyelembe vettük. A dohányzás és alkoholizálás fenotípusra gyakorolt együttes hatását – ugyanúgy, mint FNyLR esetében – pedig alkoholista, de nem daganatos májbetegek (ALC) viszonylatában teszteltük. Amennyiben a bleomycin-teszt a rákhajlam becslésére valóban alkalmas biomarker (18), akkor a fej–nyaki laphámrákos betegek között a hiperérzékeny fenotípusúaknak nagyobb arányban kell előfordulniuk, mint a két kontrollcsoportban.

Anyag és módszer

1. A vizsgált betegcsoportok

Az Országos Onkológiai Intézet Fej–Nyak Sebészeti Osztályának beteganyagából 1996–2000 között kezelésben még nem részesült 111 beteget választottunk ki, akik szövettani vizsgálata ajak-, nyelv-, garat- és gégelaphámrákot állapított meg. Anamnézisükben legalább 5 év óta naponta több mint 10 szál cigarettát szívtak és több mint 3 IU alkoholt fogyasztottak (1 IU = 15 ml abszolút alkohol). A dohányzási és alkoholizálási szokásokra vonatkozóan azért nem végeztünk finomabb bontást, mert korábbi tapasztalataink szerint ezek a betegek az anamnézis felvételekor a valóságosnál kedvezőbb képet kívánnak magukról kialakítani, ezért kisebb mennyiségű élvezeticikk-fogyasztását vallják be (14). Átlagéletkoruk: 52,5 ± 9,1 év volt. A 44 alkoholista májbeteget részben a Szent László Kórház Hepatológiai Belgyógyászati Osztályának (vezető: Telegdy László dr.), részben az ORFI Gasztroenterológiai Osztályának (vezető: Nemesánszky Elemér dr.) betegei közül választottuk ki, akiknek diagnózisa az anamnézis, a klinikai adatok és a laboratóriumi leletek alapján alkoholos zsírmáj és cirrózis volt. Dohányzási és alkoholizálási szokásaik FNyLR-rel megegyeztek, átlagéletkoruk: 51,9 ± 9,7 év. A 230 egészséges kontrollszemély között 106 nem dohányzott (átlagéletkor: 49,6 ± 10,3 év), 124 pedig dohányzott (átlagéletkor: 50,3 ± 8,9 év), de egyáltalán nem ittak. A dohányzók esetében a kritériumok a betegekével megegyeztek. Valamennyi csoportban a speciális környezeti és foglalkozási expozíció, valamint a családokban előforduló rákhalmozódás kizáró okként szerepelt.

2. A sejtek tenyésztése, feltárása, a kromoszómák értékelése

a) Konvencionális kromoszómaanalízis

A vérminták tenyésztése és a kromoszómák értékelése a már korábban említett módon, a WHO előírások alapján első osztódásban lévő sejteken, kódolással történt (12). A kódok felnyitása csak az értékelést követően történt meg. Az aneuploid sejtek 46 ± 1 kromoszómát tartalmaztak, az egyéb kategóriában pedig a nagyon ritkán előforduló kromatid-kicserélődéseket és kromoszómatípusú transzlokációkat rögzítettük.

b) Bleomycin-teszt

A konvencionális módszerrel megegyezően, de a 2. osztódási ciklus bekövetkeztéig, 72 óráig tenyésztettük a lymphocytákat. Ennek lejárta előtt 5 órával 30 μg/ml végkoncentrációban bleomycinnel kezeltük a sejtkultúrákat, amit kolcemides blokkolás és a szokásos sejtfeltárás, illetve festés követett. A kódolt lemezeken mindkét módszerrel 100–100 metafázist számoltunk. Az aberrációk azonosítása néhány kétséges esetben 4 értékelő azonos véleményével történt. A kromatidtípusú aberrációk értékelésénél, amennyiben egy gap hosszúsága kisebb volt mint a kromoszóma-kar átmérője, akkor kromatid-gapként, amennyiben nagyobb, úgy kromatidtípusú törésként számoltuk (5). A ritkán előforduló kromatid-kicserélődéseket (exchange), mivel két törés következtében alakulnak ki, értelemszerűen 2 törésként értékeltük. Ha a sejtben nagymértékű roncsolódás következett be (pulverizáció), az egy sejtben előforduló törések számát 12 tö-

1. táblázat: A spontán kromoszómaaberrációk gyakorisága egészséges kontrollokban, fej-nyaki daganatos és alkoholista májbetegekben

Vizsgált csoportok (n)	Vizsgált sejtszám	Kromoszómaaberrációk (%) átlag ± SE						
		aneuploid sejt	kromatid-törés	kromoszóma-fragment	dicentrikus+ ring	egyéb	aberráns sejt	összes aberráció
Nem dohányzó kontrollok (106)	10600	2,31 ± 0,21	1,56 ± 0,18	0,39 ± 0,07	0,12 ± 0,04	0,11 ± 0,04	2,35 ± 0,19	2,47 ± 0,21
Dohányzó kontrollok (124)	12400	1,98 ± 0,13	2,45 ± 0,21*	0,46 ± 0,07	0,16 ± 0,04	0,14 ± 0,04	2,88 ± 0,21*	3,20 ± 0,25*
Fej-nyaki daganatos betegek (111)	11100	3,05 ± 0,20*	2,50 ± 0,21*	0,77 ± 0,13*	0,36 ± 0,11*	0,30 ± 00,7*	3,34 ± 0,24*	3,96 ± 0,34*
Alkoholista májbetegek (44)	4400	2,41 ± 0,24	2,05 ± 0,26	0,82 ± 0,28*	0,09 ± 0,06	0,16 ± 0,05	2,73 ± 0,31	3,11 ± 0,42

* Szignifikancia: $p<0,04$ a nem dohányzó kontrollokhoz viszonyítva

résben maximalizáltuk (18). A mutagénnel szembeni hiperérzékenység küszöbét a *Hsu* által is használt 1 törés/sejt értéknél vontuk meg (18).

3. Statisztikai módszerek

Konvencionális kromoszómaanalízisnél az eredmények összehasonlításához Wilcoxon- és χ^2-tesztet használtunk (10, 24). A bleomycin-teszt b/c átlagértékeit Student-féle t-próbával, illetve Mann–Whitney U-teszttel, az életkor mutagénérzékenységre irányuló hatását pedig regressziós analízissel vizsgáltuk (6).

Eredmények

a) Konvencionális kromoszómaanalízis

A konvencionális kromoszómaanalízis eredményei alapján, ha az aberrációk fajtáit vesszük figyelembe *(1. táblázat)*, a fej–nyak tumoros betegeknél észlelhető az aneuploid sejt ($p < 0,03$) és a dicentrikus+ring aberráció legmagasabb gyakorisága ($p < 0,01$). A kromoszómafragmentek pedig mind a tumoros, mind az alkoholos májbetegekben szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő, mint az egészséges kontrollokban ($p < 0,01$). A spontán kromatidtörések a nem dohányzók csoportjában a legalacsonyabbak ($p < 0,04$). Az összes vizsgált csoporthoz képest szintén a tumoros betegekben található a spontán aberráns sejtek (egy vagy több aberrációt tartalmazó sejt) legmagasabb gyakorisága ($p < 0,04$). Az alkoholisták és az egészséges dohányzók genetikai sérülést hordozó sejtjeinek aránya nem tért el, a nem dohányzók és a dohányzók között viszont szignifikáns különbség volt ($p = 0,01$). A dohányzás és az alkoholizálás hatása mellett leginkább maga a tumoros állapot tükrözte a kromoszómák spontán törékenységében megnyilvánuló genetikai instabilitást.

b) Bleomycin-érzékenység

A vizsgált személyek individuális bleomycin-érzékenységét az egyes csoportokon belül nagyfokú egyéni variabilitás jellemzi *(2. táblázat)*. A b/c értékek a betegcsoportokban sokkal szélesebb értékhatárok között találhatók és a felső határértékek is 0,9–1,1 b/c-vel magasabbak, mint az egészséges kontrollokban. A különböző beteg- és egészséges csoportok b/c átlagértékeit szintén a *2. táblázat*ban foglaltuk össze, amely alapján megállapítható, hogy a bleomycin-teszt csoportszinten valóban alkalmas a daganatos betegek egészséges kontrollokkal szembeni nagyobb genetikai érzékenységének kimutatására ($p < 0,01$). Mindemellett a klinikailag nem daganatos, de a rákosokkal azonos életvitelű alkoholos májbetegeknél szintén magas b/c értéket észleltünk, ami a FNyLR átlagát ugyan meghaladta, de attól szignifikánsan nem tért el ($p = 0,06$).

Az egészséges nem dohányzók és dohányzók értékei között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,70$) és a kor sem játszott szerepet a genetikai érzékenység megnyilvánulásában ($p > 0,20$). (Táblázatosan nem tüntettük fel az adatokat.) A b/c értékek tehát mindkét betegcsoportban magasabbak, mint a kontrollban, akár fej–nyaki daganat, akár nem daganatos májbetegség volt a diagnózis.

A *Hsu*-szerinti (18) érzékenységi besorolás alapján *(3. táblázat)*, ha csak a hiperszenzitív csoportokba tartozók százalékos arányát vesszük tekintetbe ($b/c > 1,00$), a tumoros és alkoholista páciensek szignifikánsan nagyobb számban jelennek meg, mint a kontrollokban ($p < 0,01$). Ha azonban a mutagénérzékenység szélesebb sávján belül ($b/c > 0,8$), az intermedier érzékenyekkel együttesen vizsgáljuk a páciensek besorolhatóságát, úgy arányuk a két betegcsoportban 77,5% és 72,7%, míg a kontrollokban 63,2% és 66,9%. A daganatos betegek ez alkalommal is szignifikánsan különböznek a kontrolloktól ($p < 0,02$), ellenben az alkoholisták már nem ($p > 0,20$).

2. táblázat: Bleomycin-teszttel mért mutagén érzékenység az egészségi állapot tükrében

Vizsgált csoportok (n)	Bleomycinnel indukált kromatidaberrációk törés/sejt (b/c)	
	individuális értékek (min.-max.)	csoportátlag b/c ± SD
Nem dohányzó kontrollok (106)	0,29-2,46	1,00 ± 0,39
Dohányzó kontrollok (124)	0,27-2,20	1,02 ± 0,40
Fej-nyaki daganatos betegek (111)	0,42-3,35	1,16 ± 0,47*
Alkoholista májbetegek (44)	0,23-3,31	1,34 ± 0,71*

*Szignifikancia: $p<0,02$ a nem dohányzó és dohányzó kontrollokhoz viszonyítva

3. táblázat: A spontán kromoszómaaberrációk és a mutagénérzékenységi kategóriák közötti összefüggés egészséges kontrollokban, valamint fej-nyaki daganatos és alkoholista májbetegekben

Vizsgált csoportok (n)	Rezisztensek (<0,81 b/c)				Intermedier érzékenyek (0,81-1,00 b/c)				Hiperérzékenyek (>1,00 b/c)			
	vizsgált személyek		spontán aberráns sejt		vizsgált személyek		spontán aberráns sejt		vizsgált személyek		spontán aberráns sejt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nem dohányzó kontrollok (106)	39	36,8	98	2,51	22	20,8	49	2,23	45	42,5	102	2,27
Dohányzó kontrollok (124)	41	33,1	108	2,63	26	21,0	78	3,00	57	46,0	171	3,00
Fej-nyaki daganatos betegek (111)	25	22,5	58	2,32	15	13,5	35	2,33	71	64,0	270	3,80
Alkoholos májbetegek (44)	12	27,3	19	1,58	4	9,1	4	1,00	28	63,6	97	3,46

c) A bleomycin-érzékenység és a spontán aberrációk közötti kapcsolat

Ha egy adott csoporton belül keresünk összefüggést a genetikai érzékenység foka és a spontán aberráns sejt gyakorisága között *(3. táblázat)*, úgy csak a fej–nyak tumoros és alkoholista májbetegek hiperszenzitív kategóriáját kíséri a kromoszómaaberrációk növekedése ($p < 0,01$). Mind a rezisztens, mind az érzékeny kontrollok tekintetében az aberráns sejtek gyakorisága azonos ($p > 0,28$).

Amikor a csoportokat egymáshoz viszonyítjuk, a hiperérzékeny FNyLR betegekben találjuk a legtöbb aberráns sejtet ($p < 0,04$). Tehát az aberráns sejtek gyakorisága és a genetikai hiperszenzitivitás közötti korreláció a fej–nyak daganatos betegekben a legkifejezettebb.

Megbeszélés

Minthogy a fej–nyaki laphámrák kialakulásában az alkohol és a dohányzás együttes kóroki tényezők, a csoportok kiválasztásakor szükségesnek láttuk, hogy az egészséges, nem dohányzó és dohányzó kontrollok mellé egy, a daganatosokkal azonos etiológiájú, de daganatos tünetet nem mutató kontrollt is állítsunk. A májbeteg alkoholisták, bár ugyanúgy alkoholizáltak és dohányoztak, mint a FNyLR-betegek, ám a klinikai tapasztalatok és az epidemiológiai felmérések alapján különböznek tőlük. A daganat kialakulásához egyéb hajlamosító tényezőnek is jelen kell lennie FNyLR-ben, amit előzetes reményeink szerint a bleomycin-teszttel kívántunk kiszűrni. A KSH 1998-as adatai szerint (19), az alkoholos májbetegségnek mintegy hétszer, az ajak- és szájüregi daganatoknak pedig kétszer több ember esik áldozatul, mint a májdaganatban meghaltak száma. Vagyis, alkoholos májbetegségben sokkal többen halnak meg anélkül, hogy fej–nyaki laphámrák alakulna ki náluk. Amikor a májbeteg alkoholista csoportot kiválasztottuk, a lehetséges expozíciók kóroki szerepének kívántunk szélesebb értelmezést nyújtani. Megközelítési szemléletünk azért különbözik más bleomycin-tesztet alkalmazó szerzőkétől (6, 16–18, 32, 33, 38), mert ők figyelmen kívül hagyták, hogy azonos genotoxikus expozíciók következtében nemcsak az egészséges vagy a daganatos állapot, hanem más környezeti etiológiájú betegség is kialakulhat az emberekben.

Az erősen dohányzó és italozó FNyLR betegekben több spontán kromoszómaaberráció fordult elő, mint a velük azonos életmódot folytató ALC májbetegekben, ami a daganatosok valóban nagyobb mértékű genetikai instabilitására utal. A kromoszómák törékenységében és számbeli eltéréseiben megjelenő genetikai instabilitás tehát valóban kockázati tényező a tumorgenezisben (2, 13), ami FNyLR-ben igen világosan látható. Ez a jelenség, mint köztudott, a csökkent reparációs készségnek, így a magasabb rákkockázatnak is velejárója (6, 13, 15, 32). A kromoszómaaberrációk további elemzésekor a dohányzás genotoxikus és klasztogén hatására is fény derült valamennyi dohányzó csoportban, hiszen ALC májbetegek és az egészséges dohányzók aberráns sejtjeinek aránya, bár egymástól nem tért el, de magasabb volt, mint a nem dohányzó kontrolloké, viszont alacsonyabb, mint a daganatosoké. Tehát a fej–nyaki laphámrákosok spontán kromoszóma-törékenységében szerepet játszó mechanizmusok minőségileg és mennyiségileg is eltérnek a többi csoportétól és ebben az alkoholnak valószínűleg nincs szerepe. Érdekes, hogy több epidemiológiai felmérésben (4, 27, 28), de saját korábbi munkáinkban is az egészséges dohányzók és nem dohányzók, vagy a mérsékelten italozók és absztinensek citogenetikai mutatói között, nem volt kimutatható különbség, sőt a kontrollok kromoszómaaberrációi 1–2 évtizeddel ezelőtt jóval alacsonyabbak voltak mint a mostani, hasonló összetételű kontrollcsoportjainkban (8, 9, 11). Hasonló eltérések más hazai munkacsoportnál is megfigyelhetők. *Tompa,* ill. *Major és mtsai* (24, 37) eredményei között az egészséges kontrollcsoportok vizsgálati értékeiben 5–10-szeres különbségek is kimutathatók. Ennek oka egyelőre nem ismert, de a külső expozíciók mértékének, vagy a többtényezős lokális expozíciók additív hatásának emelkedése nem zárható ki.

Hsu és követői szerint a bleomycinnel indukált magas b/c érték az egyéni genetikai érzékenység és a rákhajlam biomarkere (18, 32, 33, 38). Ha a bleomycin-teszt valóban egyéni érzékenységet és rákhajlamot fejez ki, akkor azonos etiológiai faktorok hatása mellett jelentős különbségnek kellett volna lennie a már fej–nyak rákos, illetve a daganatmentes ALC májbeteg személyek érzékenysége között.

Csoportszinten való igaz, hogy a FNyLR betegek b/c átlaggal mért genetikai érzékenysége nagyobb, mint a kontrollszemélyeké, azonban hasonló, ha nem magasabb érzékenységről tanúskodik az alkoholizáló májbetegek csoportja is. Minthogy a mienkhez hasonló azonos etiológiájú kontrollt mindezidáig nem vizsgáltak, így nem is állapíthatták meg, hogy azonos expozíciós körülmények, de más diagnózisok mellett a genetikai érzékenységek különböznek-e? Tehát a bleomycin-teszt a mi vizsgálataink szerint,

nem annyira a daganatokkal szembeni fogékonyságot, mint inkább a genotoxikus hatással szembeni érzékenységet fejezi ki. Ez pedig kevesebb információt tartalmaz, mint a spontán kromoszómatörékenység alapján megállapított genetikai instabilitás. Ezt tartjuk munkánk legfőbb megállapításának.

A hazai beteganyag bleomycin-teszttel mért egyéni érzékenységének, illetve kockázatának megítélésében még különösebb képet kaptunk. A beteg- és kontrollcsoportokban sokkal szélesebb értékhatárok között mozogtak az egyéni értékek, mint azt más kutatócsoportok kimutatták.

A kontrolloknál *Michalska* (25) az egyéni b/c értékek elemzésekor 0,21–1,48, *Hsu* pedig 0,08–2,00 közötti értékeket talált. Az amerikai fej-nyaki laphámrákosoknak csak 3,9%-ában volt b/c > 1,81, nálunk több mint kétszeresüknél. A nagyfokú variabilitás miatt hazai körülmények között még a nagy esetszám ellenére sem értékelhető az egyéni kockázat, ugyanis a b/c értékek igen széles értékhatárokon belül mutatnak átfedést mind a kontrollokkal, mind pedig az alkoholista májbetegekkel. Ha az egyéni érzékenységi küszöböt *Wu* (38) számításai szerint állapítjuk meg, akkor a magyar kontrollra jellemző harmadik kvartilis értéke, vagyis az érzékenység választóvonala 1,25 b/c lesz, ez esetben viszont a teszt elveszíti gyakorlati értelmét. Magunk bármilyen érzékenységi küszöböt, tehát bármilyen matematikai közelítést használunk, kiemelkedően nagy a hiper- és intermedier érzékenyek aránya, ami az amerikai és nyugat-európai adatokhoz képest csaknem 3-szor magasabb értékeket mutat (18). Ugyanakkor a hiper- és intermedier szenzitív fej-nyaki daganatos betegek 77,5%-os aránya a külföldi 72,8%-kal megegyezik (18). Tehát a különbség nem a daganatos betegek arányában, hanem a hazai populáció nagyfokú genetikai érzékenységében és fogékonyságában van. A jelenség oka egyelőre tisztázatlan, de úgy tűnik, hogy egybevág a daganat-halálozási statisztika trendjével. Metodikai hibával nem számolhatunk, mert teljes egészében a *Hsu*-féle módszert követtük. Ha a gapeket kromatidtörésként vagy fordítva értékelnénk, az érzékenyek és nem érzékenyek aránya konzekvensen alakulna valamennyi vizsgált csoportban.

Más oldalról feltételezhető, hogy a magyarok extrém magas érzékenységének hátterében populációgenetikai sajátságok állnak. Számos olyan hazai citogenetikai és molekuláris genetikai adat is napvilágot látott, amelyek alapján valószínűsíthető, hogy egyes sporadikus vagy örökletes daganatok esetében a magyar népességcsoportok genetikai fogékonysága különbözhet más országokétól (10, 12, 29, 34). Ezt támasztja alá, hogy a kémiai karcinogének metabolikus aktivációjában közreműködő CYPA1 gén C alléljét hordozó és a karcinogének detoxikálásában szerepet játszó GSTM1 génre null-genotípusú emberekben nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a szájüregi laphámrákok, mint a kontrollpopulációban. Náluk kisebb mennyiségű cigaretta fogyasztása mellett is nagyobb valószínűséggel alakul ki a daganat (30, 31, 33). A bleomycin-teszt önálló biomarkerként való alkalmazhatóságára egy cseh munkacsoport is más konklúzióra jutott: míg az amerikai munkacsoportok egyes dominánsan öröklődő rákszindrómákban és környezeti eredetű sporadikus daganatos betegeknél hiperszenzitivitást, ők normál bleomycin-érzékenységet találtak (26). Nem kizárt, hogy a reparációt és a detoxifikálást végző enzimrendszerek polimorfizmusa és a merőben eltérő környezeti viszonyok jelentősen módosítják a citogenetikai módszerekkel kimutatott mutagénérzékenységet.

Fentiek alapján tehát, hazai betegcsoportokban a bleomycin-tesztet csak nagyon óvatosan használhatjuk a környezeti etiológiájú fej-nyaki daganatok biomarkereként. Minthogy a nem daganatos májbetegekben és az egészséges kontrollokban egyaránt feltűnően magas a mutagénérzékenyek aránya, a teszt egyéni rákhajlam kockázatának becslésére FNyLR esetében nem alkalmas. Az adatok értelmezésénél nagyobb súlyt kell fektetnünk a konvencionális kromoszómaanalízis eredményeire és vélhetően a karcinogének aktiválásában és a detoxikálásban szerepet játszó enzimek polimorfizmusára, amelyek vizsgálata jelenleg folyamatban van.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők hálás köszönetüket fejezik ki Vass Nagyezsdának és Kiss Krisztinának a kromoszómák preparálása és értékelése során végzett lelkiismeretes munkájukért.

A kutatás az OTKA 024125 sz. és az ETT 044/1996. sz. témájának támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Blot, W. J., McLaughin, J. K., Winn, D. M. és mtsai:* Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res., 1988, *48*, 3282–3287. – 2. *Bonassi, S., Hagmar, L., Strömberg, U. és mtsai:* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. Cancer Res., 2000, *60*, 1619–1625. – 3. *Bray, I., Brennan, P., Boffetta, P.:* Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in central Europe. Int. J. Cancer, 2000, *87*, 122–128. – 4. *Carrano, A. V., Natarajan, A. T.:* Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. Mutat. Res., 1988, *204*, 379–406. – 5. *Chatham Bars Inn Workshop Conference:* Karyological monitoring of normal cell populations. Int. Ass. Biol. Stand., 1971. – 6. *Cloos, J., Spitz, M. R., Schantz, S. P. és mtsai:* Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. J. Natl. Cancer Inst., 1996, *88*, 530–535. – 7. *Doll, R., Peto, R.:* The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer Inst., 1981, *66*, 1191–1308.– 8. *Gundy, S., Varga, P. L.:* Chromosomal aberrations in healthy persons. Mutat. Res., 1983, *120*, 187–191. – 9. *Gundy, S.:* Cytogenetical studies on a large population and on persons occupationally exposed to radiation and/or to chemicals. Ann. Inst. Super. Sanita, 1989, *25*, 549–556. – 10. *Gundy, S., Baki, M., Bodrogi, I. és mtsa:* Persistence of chromosomal aberrations in blood lymphocytes of testicular cancer patients II. The effect of chemo- and/or radiotherapy. Oncol., 1992, *49*, 376–380. – 11. *Gundy, S., Susánszky, E., Major, J. és mtsa:* Cytogenetic monitoring. In Chemical Safety. Szerk.: Richardson, M., VCH, Weinheim, 1994, 227–298. old. – 12. *Gundy, S., Katz, N., Füzy, M. és mtsa:* Cytogenetic study of radiation burden in thyroid disease patients treated with external irradiation or radioiodine. Mutat. Res., 1996, *360*, 107–113. – 13. *Hagmar, L., Bonassi, S., Strömberg, U. és mtsai:* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). Cancer Res., 1998, *58*, 4117–4121. – 14. *Harris, D., Brunt, P.:* Prognosis of alcoholic liver disease- 100 years on and the need for international standards and guidelines. Alcohol., 1995, *30*, 591–600. – 15. *Hsu, T. C.:* Genetic instability in the human population: a working hypothesis. Hereditas, 1983, *98*, 1–9. – 16. *Hsu, T. C., Cherry, L., Samaan, N. A.:* Differential mutagens susceptibility in cultured lymphocytes of normal individuals and cancer patients. Cancer Gen. Cytogenet., 1985, *17*, 307–313. – 17. *Hsu, T. C.:* Genetic predisposition to cancer with special reference to mutagen sensitivity. In vitro Cell. Dev. Biol., 1987, *23*, 591–603. – 18. *Hsu, T. C., Johnston, D. A., Cherry, L. M. és mtsai:* Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis. Int. J. Cancer, 1989, *43*, 403–409. – 19. *Központi Statisztikai Hivatal:* Demográfiai Évkönyv. KSH, Budapest, 1999. – 20. *Központi Statisztikai Hivatal:* Élelmiszermérlegek 1970–1998. KSH, Budapest, 2000. – 21. *Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S. és mtsa:* Cancer statistics 1998. CA Cancer J. Clin., 1998, *48*, 6–28. – 22. *Li, F. P., Montesano, R.:* Interactions of cancer susceptibility genes and environmental carcinogens. Cancer Res., 1994, *54*, 4243–4247. – 23. *Major, J., Jakab, M. G., Tompa, A.:* Multiple end-point genotoxicology monitoring of Hungarian historical and industrial control subjects. Centr. Eur. J. Occup. Environ. Med., 1997, *3*, 87–101. – 24. *Major, J., Jakab, M. G., Tompa, A.:* Genotoxical monitoring of 175 subjects living in the green belts, inner town or near chemical industrial estates in Greater Budapest agglomeration, Hungary. Mutat. Res., 1998, *412*, 9–16. – 25. *Michalska, J., Motykiewicz, G., Kalinowska, E. és mtsa:* Bleomycin sensitivity test in the exposed and reference human populations. Mutat. Res., 1998, *418*, 43–48. – 26. *Musilová, J., Michalová, K., Folberová, L. és mtsai:* Chromosome sensitivity to bleomycin in patients with dominantly inherited and sporadic tumors. Neoplasma, 1993, *40*, 93–96. – 27. *Nordic Study Group on the Risk of Chromosome Damage:* A Nordic database on somatic chromosome damage in humans. Mutat. Res., 1990,

241, 325–337. – 28. *Obe, G., Heller, W. D., Vogt, H. J.:* Mutagenic activity in cigarette smoke. In Mutations in man. Szerk.: Obe, G. Springer, Berlin, 1984, 223–246. old. – 29. *Oláh E.:* Örökletes daganatos megbetegedések. Orv. Hetil., 1999, *140,* 451–466. – 30. *Olshan, A. F., Weissler, M. C., Watson, M. A. és mtsa:* GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYPA1, and NAT1 polymorphisms, tobacco use, and the risk of head and neck cancer. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev., 2000, *9,* 185–191. – 31. *Sato, M., Sato, T., Izumo, T. és mtsa:* Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to oral cancer. Carcinogen., 1999, *20,* 1927–1931. – 32. *Spitz, M. R., Hsu, T. C.:* Mutagen sensitivity as a marker of cancer risk. Cancer Det. Prev., 1994, *18,* 299–303. – 33. *Spitz, M. R., Wu, X., Jiang, H. és mtsa:* Mutagen sensitivity as a marker of cancer susceptibility. J. Cell. Biochem., 1996, *25S,* 80–84. – 34. *Tompa, A., Sápi, É.:* Detection of 6-thioguanine resistance in human peripherial blood lymphocytes (PBL) of industrial workers and lung cancer patients. Mutat. Res., 1989, *210,* 345–351. – 35. *Tompa A., Farkas I.:* Új „morbus hungaricus"? A munkahelyi környezet szerepe a daganatos betegségek kialakulásában. Magyar Tudomány, 1992, 1310–1324. old. – 36. *Tompa, A., Major, J., Jakab, M. G.:* Monitoring of benzene-exposed workers for genotoxic effects of benzene: Improved-working-condition-related decrease in the frequencies of chromosomal aberrations in peripherial blood lymphocytes. Mutat. Res., 1994, *304,* 159–165. – 37. *Tompa, A., Major, J., Jakab, M. G.:* Is breast cancer cluster influenced by environmental and occupational factors among hospital nurses in Hungary. Pathol. Oncol. Res., 1999, *5,* 117–121. – 38. *Wu, X., Gu, J., Hong, W. K. és mtsai:* Benzo(a)pyrene diol epoxide and bleomycin sensitivity and susceptibility to cancer of upper aerodigestive tract. J. Natl. Cancer Inst., 1998, *90,* 1393–1399. – 39. *Yunis, J. J.:* The chromosomal basis of human neoplasia. Sci., 1983, *221,* 227–236. – 40. *Yunis, J. J.:* Constitutive fragile sites and cancer. Sci., 1984, *226,* 1199–1204.

(Gundy Sarolta dr., *Budapest,* Ráth Gy. u. 7–9. 1122)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelmig térítésmentesen közöljük

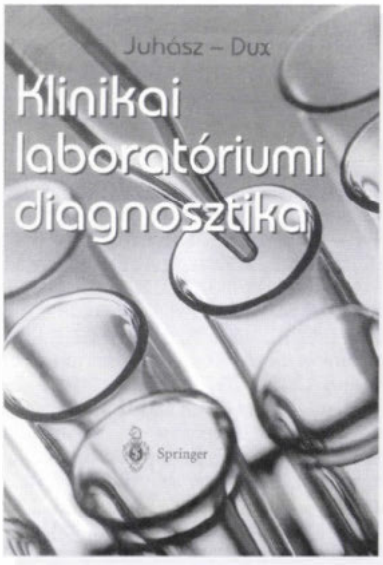
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

KÖNYVAJÁNLAT

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ



Ár: 4900 Ft
Terjedelem: 472 oldal

Juhász – Dux:

Klinikai laboratóriumi diagnosztika

Méltán állíthatjuk, hogy hiánypótló művet tart a kezében az olvasó, hiszen hasonló könyv évtizedek óta nem jelent meg a magyar szakirodalomban. Az olvasmányos, sokszor humoros stílusban írt kötet szerzői összefoglalják a klinikai laboratóriumi diagnosztika korszerű eszközeit és módszereit, áttekintik a laboratóriumok működési és szervezési elveit, valamint a mai minőségi elvárásokat és a minőségellenőrzési, minőségbiztosítási lehetőségeket.

A könyvet a laboratóriumi szakorvosok és a szakvizsgára készülők, a laboratóriumi szakasszisztensek, a klinikai kémikusok, valamint az orvostan- és gyógyszerészhallgatók figyelmébe ajánljuk.

A művet az endokrinológiai vizsgálatok, a tumormarkerek és a gyógyszerszint-meghatározás módszereinek ismertetése miatt a gyakorló belgyógyászok is haszonnal forgathatják.

A minőségellenőrzési módszerek leírása hasznos segítséget nyújthat az intézményekben dolgozó, minőségbiztosítással foglalkozó szakemberek számára.

Springer Tudományos Kiadó 1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Könyvárusítás hétfőtől csütörtökig 9-től 17, pénteken 15 óráig
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon:* 266-0958, *fax:* 266-4775. *E-mail:* sprinkia@mail.matav.hu

RITKA KÓRKÉPEK

Cukorbeteg vesepapilla-necrosisa

Neuwirth Gyula dr.[1], Kahler Andrea dr.[1], Kereszter Péter dr.[1] és Madai Éva dr.[2]

Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat Kenézy Gyula Kórház–Rendelőintézet Debrecen, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Neuwirth Gyula dr.)[1]
Központi Radiológiai Diagnosztika (osztályvezető főorvos: Tímár Margit dr.)[2]

A szerzők akut pyelonephritisre utaló tünetekkel jelentkező fiatal cukorbetegről számolnak be. A célzott és tartós antibiotikus kezelés ellenére szeptikus állapot alakult ki, melynek hátterében vesepapilla-necrosis igazolódott. Az erős deréktáji fájdalom miatt számos vizsgálat történt, negatív eredménnyel. A beteg állapota csak lassan javult és távozása után is kezelésre szorult. A korábban többnyire halálos kimenetelű szövődmény jelenleg tartós antibiotikus kezeléssel meggyógyítható. A szerzők a cukorbetegekben előforduló húgyúti fertőzések gyakorisága és a vesefunkciót veszélyeztető súlyos szövődmény miatt tartják figyelemreméltónak esetüket.

Kulcsszavak: cukorbetegség, pyelonephritis, papillanecrosis, antibiotikus kezelés

Renal papillary necrosis in a diabetic patient. The authors present a case of a young diabetic patient with acute symptoms of pyelonephritis. The specific and permanent antibiotic treatment was ineffective and septic condition developed complicated by renal papillary necrosis. Because of the strong flank pain extensive examinations were done with negative result. The patient's condition was improving only slowly and there was need for treatment after her discharge as well. Long-term antibiotic treatment is an effective therapy to cure this previously deadly complication. Special attention should be given to diabetic patients because of frequent urinary tract infection and increased risk of renal damage among them.

Key words: diabetes mellitus, pyelonephritis, papillary necrosis, antibiotic therapy

A húgyútak infekciója a második leggyakoribb gyulladásos megbetegedés és különösen gyakori cukorbetegségben (5, 16). Maga az alapbetegség, illetve a kiegyensúlyozatlan anyagcserehelyzet kedvez a kiújuló fertőzéseknek. Legsúlyosabb formája az akut pyelonephritis (akut bakteriális tubulointerstitialis nephritis), mely az esetek többségében az alsó húgyútak felől kiindulva a vesemedencét és a parenchymát is érinti. A vizeletpangás, a vesicoureteralis átmenet elégtelensége és az eszközös vizsgálatok is elősegíthetik az ascendáló fertőzést (3). *Papillitis necrotisans*ról beszélünk, ha egy vagy mindkét oldali vese medullájának papillaris része elhal, demarkálódik és lelökődik (14). Több elnevezése ismeretes: necrotisáló pyelonephritis, medullaris necrosis, necrotisáló vese papillitis vagy papillaris necrosis. A cukorbetegség és a papillanecrosis (PN) társulását először *Günther* közölte 1937-ben. Később az irodalomban, mint „Günther necrosis"-t említették (2). A vesepapillák ischaemiás necrosisa és a kísérő bakteriális fertőzés jól körülhatárolt klinikopatológiai eltérést eredményez. Az elhalt papilla szürkéssárga, demarkálódott, szövettanilag coagulatiós necrosisnak felel meg. A vesepiramisok csúcsa vagy alsó 2/3-a érintett. A pontos patogenezis nem ismeretes. Leggyakrabban cukorbetegséghez, húgyúti obstrukcióhoz, sarlósejtes betegséghez és analgetikum-abúzushoz társul (7, 11, 13). A klinikai képre az erős deréktáji fájdalom, hidegrázás, magas láz, levertség, haematuria, néha papillamaradványok ürítése és a vesefunkció károsodása jellemző (14, 19).

Esetismertetés

M. K. 21 éves nőbeteg 1-es típusú cukorbetegsége 1983 óta ismert. A megelőző években többször kezelték húgyúti infekciók miatt. 1996 novemberében magas lázzal, mindkét oldali tompa deréktáji fájdalommal került osztályunkra. Fizikális vizsgálattal mérsékelt elhízást, meleg tapintatú bőrt, vérbő garatképleteket, száraz, bevont nyelvet, mindkét oldali vesetáji érzékenységet észleltünk.

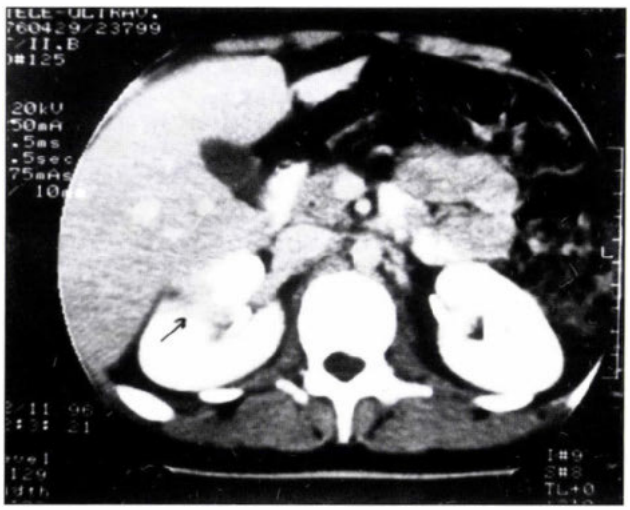
Laboratóriumi eredmények: We: 54 mm/h, fvs. szám: 16,5 G/l, vércukor: 17,5 mmol/l. Vizeletfajsúly: 1020, fehérje: negatív, genny: +, cukor: pozitív, aceton: negatív, üledékben látóterenként 25–30 fehérvérsejt. A szérumkreatinin és CN-szintje normális volt. A magas láz, a vizeletlelet és a típusos panaszok akut pyelonephritisre utaltak, emiatt Ciprobay-kezelést indítottunk (2 × 500 mg). Öt nap után láztalanná vált, de deréktáji fájdalma változatlan volt. Az első vizelet-baktériumtenyésztés szignifikáns Klebsiella-fertőzést igazolt. A szénhidrát-anyagcsere az inzulindózis emelésével hamar rendeződött. Néhány nap után a deréktáji fájdalmakhoz bal oldali görcsös alhasi fájdalom társult. Haematuriát nem észleltünk, de szignifikáns bacteriuria továbbra is fennállt (E. coli 10^5/ml). A panaszok ureterolithiasisra utaltak. Ismételten látta urológus, nőgyógyász, sebész. Miközben láztalan volt, egy hétig Augmentint kapott, de hasmenés miatt elhagytuk. Az ekkor elvégzett iv. urográfiával mögöttes pangást nem okozó érlefűződést észleltünk a jobb oldali vese felső kehelyszárán. Mictio után a hólyagban residuum nem maradt. Két nappal az antibiotikum elhagyása után, ismét hidegrázás, egyre emelkedő láz jelentkezett, a jobb vesetájék fájdalma fokozódott. A megismételt vizelet-baktériumtenyésztés ismét Klebsiella-fertőzést igazolt, antibiotikum-érzékenység alapján Unasyn-kezelést kezdtünk. Fokozatosan láztalanná vált, de deréktáji fájdalmai változatlanok voltak, a vizeletlelet sem változott. Néhánynapos láztalan szakasz után ismét magas láz, hidegrázás lépett fel. A laboratóriumi eredmények alakulását az *1. táblázat* mutatja.

1. táblázat: Papillitis necrotisans miatt kezelt beteg laboratóriumi értékei felvételkor (A) a kezelés során (B) és távozáskor (C)

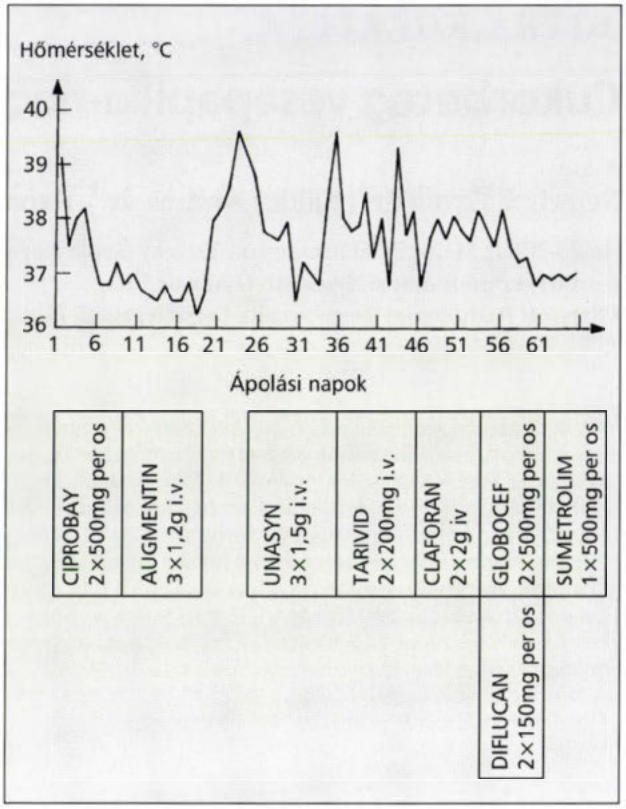
	A	B	C
We (mm/h)	54	85	36
Vércukor (mmol/l)	17,5	6,5	4,5
KN (mmol/l)	3,6	5,5	6,2
Kreatinin (µmol/l)	63	80	94
Amiláz (E/l)	14		20
Fvs.-szám (G/l)	16,5	8,6	6,0
Hb (G/l)	146	113	115
Htc	0,42	0,33	0,35
Thr.-szám (G/l)	210	200	248
Vizelet: fehérje	neg.	+	neg.
genny	+	++	neg.
cukor	red.	red.	neg.
aceton	poz.	neg.	neg.
üledék	25-30 fvs. 45-50 fvs.	1-2 vvt.	neg.

A hasi UH normális nagyságú veséket, mindkét oldalon közepesen széles parenchymát, diffúzan echoszegény papillákat mutatott. A vesék a légzőmozgást követték, körülöttük folyadékgyülem nem volt. A szonográfiás kép gyulladásos folyamatra utalt. Ekkor Tarividre tértünk át, amit egy hét után újabb láz miatt Claforanra cseréltünk. Az egy hét múlva megismételt UH-vizsgálat a jobb vesében a felső és a középső harmad határán 2 cm átmérőjű, kifejezetten echoszegény területet mutatott, melyen belül folyadéktartalom nem látszott. A vese a légzőmozgásokat renyhébben követte. Üregrendszeri tágulat nem volt. A papillák bal oldalon is echoszegényebbek voltak. A jobb vesében látott elváltozás a radiológus véleménye szerint gyulladásos folyamatra utalt, melyhez súlyos fokú papillitis társult.

Hasi CT-vizsgálat eredménye: a jobb vese felső- és középső harmada határán ventrálisan a parenchyma mérsékelten duzzadt volt, ebben a területben nagyjából ék alakú, 23 × 20 × 22 mm-es, minimálisan hypodens, körülírt elváltozás látszott, amelyen belül lényeges kontrasztdúsulás nem jött létre. Ugyanitt a kontúr oldal felé finoman elmosott volt. Az elváltozáson belül abscessusra utaló jel nem volt, folyadékgyülem a vese körül sem ábrázolódott *(1. ábra)*. A bal vese ép viszonyokat mutatott, üregrendszeri tágulat nem volt. A psoasok jól elkülöníthetők



1. ábra: A CT a jobb vese felső és középső harmada határán a parenchymában 23 × 20 × 22 mm-es, ék alakú hypodens elváltozást mutat



2. ábra: A lázmenet alakulása és a baktériumok érzékenysége alapján alkalmazott antibiotikumok

voltak. 1996. december 14-én elvégzett vizelet-baktériumtenyésztés eredménye első alkalommal lett negatív. Láza megszűnt, de tartósan subfebrilis maradt. Claforan inj.-ról Globocef tbl-ra tértünk át, amit Diflucannal egészítettünk ki. Az utolsó UH-vizsgálat a jobb vese felső harmadában minimálisan szélesebb parenchymát, a felső kehelyvég mellett 1,5 cm átmérőjű folyadéktartalmú területet mutatott. Itt abscessus lehetősége is felmerült, amit újabb UH-vizsgálat és galliumizotópos egésztest-szcintigráfia kizárt. A lázmenetet és az antibiotikus kezelést a *2. ábra* mutatja.

A bal oldali görcsös jellegű és a jobb oldali deréktáji fájdalmak, valamint a szeptikus állapot miatt számos kiegészítő vizsgálat történt, negatív eredménnyel. A vírusszerológia, a részletes immunológiai vizsgálatok, a protozoonkeresés, a torok- és a hüvelyváladék, valamint a széklet és az epe bakteriális tenyésztése, valamint a hemokultúrák negatívak voltak. A vizelet direkt Koch és tenyésztés is negatív lett.

Csaknem 60 napos kezelés után negatív vizeletlelettel, enyhe deréktáji fájdalommal, hőemelkedéssel távozott. Napi egy tabletta Sumetrolim tartós adását javasoltuk. Csak két hét után vált teljesen panaszmentessé, hőemelkedése megszűnt, a vizelet bakteriális tenyésztése ismételten negatív volt. A klinikai kép súlyossága ellenére vesefunkciói nem romlottak, abscessus nem alakult ki.

Megbeszélés

A diabeteses nephropathia a cukorbetegség specifikus szövődménye. A húgyutak gyulladásos megbetegedése ugyanakkor nem különbözik a nem cukorbetegekétől, de gyakori recidívája miatt az anyagcsere akut felborulásához vezethet és károsíthatja a vesefunkciót.

A renalis papillanecrosis a cukorbetegek húgyúti fertőzéseinek egyik legsúlyosabb formája, de előidézheti analgetikum-abúzus, sarlósejtes anaemia és húgyúti ob-

strukció is (11). A pyelotubularis reflux is szerepet játszhat kialakulásában (1). A fő oki tényezőnek az ischaemiát tartják (1, 13).

A vesepapillák vérellátása rosszabb, mint a medulla többi részéé. A kapillárisok artériás és vénás szakaszai között szegényes az anasztomózis. Gyulladásos folyamat következtében jelentősen csökken a vérátáramlás, infarktus alakulhat ki (13). Az oxigéntenzió normálisan is alacsony, további csökkenése – a kiváltó októl függetlenül – szövetkárosodáshoz vezet. Ischaemiát több tényező is előidézhet: spasmus, arteriosclerosis, a medullaris erek thrombosisa vagy emboliája, fokozott intrapelvicus nyomás, a papillaris erek ödémás vagy gyulladásos kompressziója, a papilla sphincter-izomzat spasmusa, periarteritis nodosa, bakteriális toxinok.

Schourup (15) két formáról számol be. Az első cukorbetegekben fordul elő, a második analgetikumabúzussal áll összefüggésben. Iv. urográfia során észlelt „molyrágta" calixok és „gyűrű-árnyék"-formációk utalhatnak a necroticus papillákra. Krónikus fenacetinfogyasztás fő ok lehet kialakulásában. Káros hatását a prosztaglandin E2-szintézis gátlásával, továbbá lipidperoxidáció útján, a redukált glutation oxidálásával fejti ki. Ezek hatására a kapillárisok lumene beszűkül, elzáródik, az ischaemiás papillák letörhetnek (12).

Egyesek akut fulmináns és szubakut, illetve elhúzódó formát különböztetnek meg (1, 13). Az elsőre a hirtelen kezdet, a szeptikus, elesett állapot a jellemző. Korábban ezek a betegek uraemiában vagy befolyásolhatatlan szepszis miatt haltak meg (13). A szubakut és az elhúzódó formában az állapot hirtelen rosszabbodását néhány hete vagy hónapja fennálló pyuria és pyelonephritises tünetek előzik meg. Esetünkben feltehetően ez az utóbbi változat állt fenn. Gondolni kell rá cukorbetegség esetén, ha 1. aszimptomatikus bacteriuria után akut pyelonephritis; 2. krónikus pyelonephritis során hirtelen kialakuló szeptikus állapot; 3. bacteriuriával, vesetáji fájdalommal kísért, hirtelen kialakuló veseelégtelenség észlelésekor, vagy ha 4. nephropathia haematuriával, colicával vagy mindkettővel szövődik (1). A folyamat általában kiterjedt, de gyakori a féloldali is. Az elhalt papillák lelökődve köves rohamot utánoznak, a levált részek a húgyútakban elakadhatnak, kalcifikálódhatnak vagy kiürülnek, ami megkönnyítheti a diagnózist. A károsodott vese lehet nagyobb, normális vagy csökkent méretű, gyakran subcapsularisan abscessusok mutathatók ki. Az érintett papilla színe sárga vagy szürke, a környezet felé élesen elhatárolódik.

Több magyarázat van arra, hogy a cukorbetegekben miért fordul elő gyakrabban. A kis erek károsodása miatt eleve rosszabb a terület vérellátása, melyhez gyakran társul infekció (1, 6). A húgyúti obstrukció is okozója lehet, ami részben magától a levált necroticus szövettől is eredhet. *Robbins* az előrehaladott életkor, férfi dominancia alapján a prostata-megnagyobbodás kóroki szerepét vetette fel (13). *Mallory és mtsai* nem cukorbeteg nyulakon az egyik oldali ureter lekötése és iv. baktériumadás hatására reprodukálni tudták az elváltozást (9).

Whitehouse és mtsai a Joslin Klinika 14 252 cukorbetege között ötéves megfigyelés alatt csupán 11 esetet találtak (18). Közülük négynél voltak klinikai tünetek, a további hétben autopsiánál derült fény az elváltozásra. *Robbins és mtsai* 307 autopsiára került cukorbeteg közül 60 esetben észleltek pyelonephritises elváltozást, ebből csaknem minden negyedik esetben necrotisáló papillitis volt a diagnózis (13). A legfiatalabb 38, a legidősebb 81 éves volt. Legtöbb eset az idősebb korosztályban fordult elő. Más közlés az autopsiás esetek arányát 4,4%-ban adja meg (10). *Lauler és mtsai* szerint a vesepapilla-necrosisos esetek közel 50%-ában cukorbetegség is kimutatható, ezért előfordulása feltehetően gyakoribb (8). Kórházunkban átnéztük a 92/93-as évek boncolási leleteit. A két év során 1458 boncolás történt, ebből 146 volt cukorbeteg. Mindössze két esetet találtunk, ahol a boncolási lelet PN-nek felelt meg (1,4%).

A klinikai tünetek változatosak. Egy- vagy kétoldali deréktáji fájdalom, dysuria, pyuria, bacteriuria, proteinuria, haematuria, hidegrázás, magas láz, gyengeség, más esetben oliguria, anuria, veseelégtelenség fordulhat elő (1). Az észlelt proteinuria általában nem kifejezett. Néha a vizeletből kimutathatók a levált papillarészek. Az esetek többségében pozitív a vizelet bakterális tenyésztése. Leggyakrabban E. coli-, Proteus-, Klebsiella-, St. aureus-infekció található. Általában azoknál a betegeknél jelentkezik, akik régóta cukorbetegek és az esetek közel 65%-ában mindkét oldali vesét érinti (10). Régen súlyos betegség képében jelentkezett, gyakran szepszishez és halálhoz vezetett. Ennek ellenére az eltérések gyakran csak boncolásnál derülnek ki. Tizenhárom közölt esetből csak négyben állították fel a diagnózist élőben (1). Gyakran tünetszegény, esetleg húgyúti gyulladásra utaló panaszok és vesetáji fájdalom kíséri.

Célzott, tartós antibiotikus kezelés és az anyagcsereegyensúly biztosítása szükséges a gyógyuláshoz. A krónikus, tünetszegény esetekben, kerülni kell a nem szteroid gyulladáscsökkentők használatát, mert ronthatják a medullaris keringést (17).

A PN kezelésében első helyen a húgyúti fertőzések megelőzése áll (1). Lehetőleg kerülni kell a hólyagkatéterek, illetve azok tartós használatát. A genitourinalis fertőzéseket mindig komolyan kell venni, ez különösen vonatkozik a cukorbetegekre. Nőkben gyakrabban fordul elő, főleg olyan esetekben, ahol ismétlődő húgyúti fertőzések lépnek fel (17). Kimutatták, hogy a cukorbeteg nőkben háromszor gyakoribb az aszimptomatikus baktériumvizelés (16–19%), mint a nem diabetesesekben, emiatt a gáttájék megfelelő higiéniája elengedhetetlen (7). Fontos a célzott és tartós antibiotikus kezelés. A kezelés időtartama általában 2–6 hét, de szükség esetén hosszabb is lehet (3, 16). Súlyos esetekben szóba jöhet a beteg vese eltávolítása is. Hangsúlyozni kell a húgyúti obstrukciók megszüntetésének fontosságát (18). Törekedni kell a szénhidrát-háztartás egyensúlyára.

Cukorbetegek esetében, ha az akut pyelonephritisre utaló tünetek és panaszok célzott és tartós antibiotikus kezelés ellenére nem csökkennek, gondolni kell papillanecrosisra, melynek jelentőségét az adja, hogy az esetek 15%-ában veseelégtelenséghez vezethet (7).

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki Prékopa Álmos dr.-nak, a kézirat összeállításához nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Abdulhayoglu, S., Marble, A.:* Necrotizing renal papillitis (papillary necrosis) in diabetes mellitus. Am. J. Med. Sci., 1964, *248*, 623–632. – 2. *Edmondson, H. A., Martin, H. E., Evans, N.:* Necrosis of renal papillae and acute pyelonephritis in diabetes mellitus. Arch. Int. Med., 1947, *79*, 148–175. – 3. *Fazekas L.:* Pyelonephritis vagy tubulointerstitialis nephritis? Praxis, 1996, *5*, 45–53. – 4. *Groop, L., Laasonen, L., Edgren, J.:* Renal papillary necrosis in patients with IDDM. Diab. Care, 1989, *12*, 198–202. – 5. *Gurzó M.:* A pyelonephritisek és a pyelonephritis antibiotikus terápiája. Praxis, 1999, *8*, 49–58. – 6. *Heptinsall, R.H.:* Papillary Necrosis. In Pathology of the Kidney.Szerk..: Heptinsall, R.H. Little, Brown and Com. Boston/Toronto. 1983, *26*, 1426–1428. – 7. *Kovács G., Szalka A.:* Diabetesben gyakran előforduló infekciós kórképek és kezelésük. Diab. Hung., 1997, *5*, 2–8. – 8. *Lauler, D. P., Schreiner, G. E., David, A.:* Renal medullary necrosis. Am. J. Med., 1960, *29*, 132–156. – 9. *Mallory, G. K., Crane, A. R., Edwards, J. E.:* Pathology of acute and of healed experimental pyelonephritis. Arch. Path., 1940, *30*, 330–347. – 10. *Mujais, S. K.:* Renal papillary necrosis in diabetes mellitus. Semin. Nephrol., 1984, *4*, 40–47. – 11. *Parker, M. D., Watson, N.:* Universal papillary necrosis: report of a case of widespread sloughed and calcified papillae mimicking multicomponent staghorn calculi. Int. Urol. Nephrol., 1990, *22*, 313–318. – 12. *Pintér I., Nagy J.:* Analgetikum-nephropathia. Orv. Hetil., 1998, *139*, 2839–2843.

– 13. *Robbins, S. L., Mallory, G. K., Kinney, T. D.:* Necrotizing renal papillitis: a form of acute pyelonephritis. N. Engl. J. Med., 1946, *235*, 885–893. – 14. *Rókusz L., Arányi Zs., Bécsi A. és mtsa:* A felső húgyúti rendszer gyulladásos kórképei. In Húgyúti infekciók. Szerk.: Makara Mihály. Melania Kiadó, Budapest, 1998, 59–82. old.– 15. *Schourup, K.:* Necrosis of the renal papillae. Postmortem series. Act. Pathol. Microbiol. Scand., 1957, *41*, 462–470. – 16. *Tenke P., Kisbenedek L.:* A pyelonephritisek diagnosztikája és kezelése. Med. Anonym., 1998, *6*, 27–31. – 17. *Viberti, G. C., Walker, J. D., Pinto, J.:* Diabetic Nephropathy. In International Textbook of Diabetes Mellitus. Szerk.: Alberti, K. G. M. M. és mtsai. England, 1992, 1267–1328. old. – 18. *Whitehouse, F. W., Root, H. F.:* Necrotizing renal papillitis and diabetes mellitus. JAMA, 1956, *162*, 444–447. – 19. *Wright, J., Morin, L. J., Dunn, J. L.:* Renal papillary necrosis. Eight-year survival of a diabetic. Diabetes., 1967, *16*, 664–666.

(Neuwirth Gyula dr., *Debrecen*, Bartók B. u. 2–26. 4043)

Az egészségügyi miniszter a Magyar Orvosi Kamara küldöttközgyűlésén

A Magyar Orvosi Kamara *2001. február 24-én* tartotta ez évi első küldöttközgyűlését. Az elnöki megnyitót az alapszabály módosítás, majd a felügyelőbizottsági tag választás követte. A kamarai feladatok elvégzése után került sor *Mikola István dr.*, 2001. január 1-je óta kinevezett egészségügyi miniszter felszólalására.

Az egészségügyi miniszter előadásában előbb a kinevezése kapcsán felmerült kérdésekkel foglalkozott. Ezek között kiemelte, hogy kinevezése előtt megtörtént az Országos Egészségbiztosítási Pénztár áthelyezése az egészségügyi tárcához, továbbá az Országgyűlés elfogadta a 2001–2002. évi költségvetést. Mindez bizonyos mértékig befolyásolja az egészségügy lehetőségeit. Kiemelte, hogy kinevezése után már kialakította a funkcionális főosztályok szervezetét, több személyi kérdésben is döntést hozott.

Szólt az aktuális, főleg belgyógyászati osztályokat érintő ellenőrzésekről, arról, hogy az ország lakosságának körében jelentős mérvű várakozás van az egészségügy jobbítására, ezek között nagyobb mérvű pénzügyi támogatásra is. Megemlítette, hogy napirenden van az „eszköz alapú amortizáció" kérdéskörének megvitatása is.

Hangsúlyozta, hogy hathatós egészségpolitikát csak tényekre alapozva lehet véghez vinni. A népegészségügyi mutatók a legfontosabb paraméterek a korrekt tervek készítéséhez. Előadásában hangsúlyozta, hogy terveiben 13 pontos program szerepel, melyet az egészségügyben dolgozókkal közösen kíván megvalósítani.
Ezek a következők:

1. A népegészségügyi program megvalósítása több tárcával (környezetvédelem, pénzügy, honvédelem) közösen végrehajtva alapul szolgálhat arra, hogy a keringési megbetegedések, daganatos halálozások mutatói jó irányba változzanak. Ehhez a munkához hatékony szűrővizsgálatokra, korszerű táplálkozásra, alkohol- és nikotinellenes nevelési programra van szükség. Mindez az ÁNTSZ együttműködésével vihető keresztül.

2. Az alapellátás területén biztosítani kell a betegek elsődleges ellátását, a lehetséges mértékig törekedve a definitív ellátásra.

3. Az informatika területén egységes ágazati informatika kiépítése szükséges, ehhez az alapot a Medinfo adja. 2001–2002-ben ki kell építeni az Országos Koordinációs Központot.

4. Az országos intézetek feladatkörét bővíteni kell az alapító okiratoknak megfelelően. Az egész országban törekedni kell az egységes szemléletű ellátásra, ebben a segítséget a megyei szakfelügyelő-hálózat biztosíthatja. Az országos intézeteknek feladata az is, hogy az ÁNTSZ-szel közösen korrekt epidemiológiai adatokat szolgáltassanak a főhatóság számára. Megemlítette, hogy egyes országos intézetek vezetésében a közeljövőben változás várható.

5. Az amortizáció visszatérítése nélkül nem várható, hogy az egészségügyben jelentős mérvű magántőke-beáramlás létrejöjjön. Éppen ezért ennek biztosítása feltétlenül fontos teendő. Úgy tervezi, hogy az idén az alapellátásban s várhatóan 2003-ban más szinteken is bevezethető lesz.

6. Tárgyalások folynak a gyógyszer-piaci kérdések korrekt megvalósítása érdekében.

7. A balesetbiztosítási ág kiépítése ugyancsak fontos feladat. A foglalkozás-egészségügyi hálózat fogja majd működtetni.

8. A járóbeteg-szakellátás privatizációjához hatalmas forrásigény szükséges. Amíg az eszközvisszapótlás nem biztosított, nem lehet felvállalni. A szabad szellemi szakorvoslás kérdéskörében több feladatot meg kell oldani. Legjobb, ha elsőként modellként kisebb körben valósítjuk meg.

9. A rezidensképzésben jelentkező gondokat meg kell szüntetni, a feladatokat ki kell egészíteni.

10. A szinten tartó folyamatos orvosi továbbképzés ügye is több tennivalót ad. Biztosítani kell hozzá a korszerű infrastruktúrát, hogy minden orvos számára legyen naprakész nyilvántartás.

11. Ki kell használnunk a Széchenyi terv adta lehetőségeket. Idetartozik többek között a gyógyturizmus adta lehetőség kihasználása, az intelligens betegkártya kibocsátása.

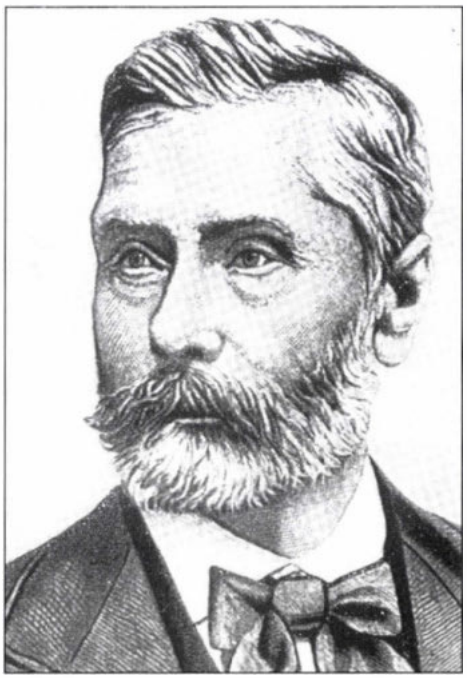
12. A kórházi szerkezetváltás csak jogszabályoknak megfelelően, mederben tartással vihető keresztül.

13. A kórházi kapacitás-szabályozás területét illetően, intézkedés történt, hogy további ágyleépítés ne történjék.

Mindezeken túl Mikola Miniszter Úr megemlítette, hogy intézkedett a jogszabály-módosítás terén is: megszüntette a 62 éven felüli családorvosok kötelező pszichiátriai vizsgálatát. Kifejezte, hogy nyílt a minisztérium az idős orvosok otthonának létrehozásának kérdésében is.
A referátumot követően a küldöttek kérdéseire Mikola Miniszter Úr konkrét válaszokat adott. Ezt követően a Magyar Orvosi Kamara elnöke, *Kupcsulik Péter dr.* támogatásáról biztosította az egészségügy reformjának megvalósításában.

Fehér János dr.

Németh László írások Markusovszky Lajosról*



„Valamint a nemzet, melynek története van, örömmel andalodik el múltján, s magának abból hazaszeretetet és tetterőt merít, úgy a magyar orvos is büszkébb önérzettel tekintend jelene és jövőjére, ha a történelem tükrében látja, hogy az úttörő elődök hosszú sora vonul el előtte, s hogy a hazai orvosi irodalmat koránt sem kezdeni, hanem az elődök nyomdokain folytatni kell."

Markusovszky Lajos

„Az emberi emlékezet, mint vízár a kavicsot, a kiváló emberek sorsát is kerekre, simára csiszolja... Az évfordulók arra jók, hogy az ilyen képeket, melyeket az emlékezet renyhesége ilyen szépen kerekre súrol bennünk, egy kicsit megbontsák, s a valódi sorsot felfrissítve, abból keressünk egy új évfordulóig a lényeghez közelebb álló problémákat... milyen hiba, hogy a természettudományos képzés a tudománytörténetet annyira elhanyagolja... s problémalátásra csak a tudománytörténet nevelhet... A történelem mestere az életnek, de mestere az észnek is, hajlékonyabbá teszi."

Németh László

* Emlékezés az Orvosi Hetilap alapítójára, Markusovszky Lajos születése 186. és az orvos-író-pedagógus Németh László születése 100. és halála 26. évfordulója alkalmából

Markusovszky Lajos Liptó Vármegyében, Csorbán, 1815. április 25-én született, Abbáziában, 1893. április 21-én, néhány nappal 78. születésnapja előtt halt meg.

Németh László születési helye és ideje: Szatmár Vármegye, Nagybánya, 1901. április 18. Budapesten, 1975. március 3-án hunyt el, 74 évesen.

Németh László – ragyogó orvostörténészként – hol kései utódként, hol tanítványként állított méltó írásos emléket. Elsősorban *Semmelweis Ignác Fülöp*nek és *Korányi Sándor*nak. A palettán azonban – az utókor jogos örömeként – sokan kaptak helyet, medicinánk tudorai *Markusovszky Lajos* is – természetesen.

A két géniuszra emlékezünk, mélyen átérzett erkölcsi kötelemmel, zord világban pillanatokra megállva, évfordulók csillagfényében. Összegezve: miként vélekedett az orvos-író az ugyancsak egyetemes jeles elődről.

„Levél egy negyedéveshez"

Az *Orvosi Hetilap Szerkesztősége* kérte fel Németh Lászlót tanulmány írására, *Markusovszky Lajos*ra, a folyóirat indítására emlékezve. *„Levél egy negyedéveshez"* – e címmel érkezett a szép munka (1965. 106. 1825.).

Bizonyára minden kedves Olvasó előtt ismert *Németh László* ezen tanulságos, emlékező, hagyományőrző, útmutató, a pálya és képviselői előtt alázattal tisztelgő munkálata. Visszaemlékezik egyetemi tanulmányaira, említve: „Az ember főleg a klinikai évek alatt szórakoztatott vendégnek érezhette magát, aki elé professzor maitre d'hotelek és segédeik tálalják a kívánatos fogásokat. S milyen maitre d'hotelek voltak azok! Egy Korányi Sándor, Verebély Tibor asztala körül a Nékám Lajosok, Lenhossékok, Vámossyk, Farkas Gézák intézete másodrendű vendéglőnek minősült." További kiemelésünk: „Hogy a természettudósok a természettudomány történetével foglalkozzanak, vívmányait, problémáit történeti gyökerükben értsék meg, mint tudod, igen régen, ceterum censeoként hangoztatom. De, ha megnézed orvosi pedagógiánk megalapítójának, Markusovszky Lajosnak az emlékkönyvét, akinek a tiszteletére ez a cikk is készült, ő már 1848-ban az orvosképzés nélkülözhetetlen részének tartotta az orvostörténelem tanítását."

„Az orvostudomány magyar mesterei" – Németh László annak a kötetnek a címét kölcsönzi, amelyet 1929-ben jelentetett meg a *Markusovszky Társaság*. Az első pesti orvosiskoláról jegyzi meg: „tágabb korhatára az 1843-as év – Balassa professzori kinevezése – s 1893 – Markusovszky halála – lehetne, szűkebb virágkora azonban az az alig tíz esztendő, amely az Orvosi Hetilap megindítása, s Balassa halála, 1857 és 1868 közé esik... A legjobb emlékbeszéd



Korányi Frigyesé, Markusovszky Lajosról, kilenc év telt el a nagy szervező orvos halála után, mint jó hetvenes tartotta – tetőhöz ért munkássága derült áttekintést nyújtott a koron, melynek Markusovszky mozgatója volt, sok érdekes adatot eleven képekben őrzött meg." Olvashatunk például *Lumniczer Sándorról, Jendrassik Jenőről, Balassa Jánosról, Bókay Jánosról, Arányi Lajosról, Sauer Ignácról,* külföldi tanítómestereikről, jeles egyéniségekről, varázslatos pályákról. Azután következett 1848–1849, a dicső küzdelem bukással végződött. Németh László megrendülten összegezi a korabeli medicina történelmének tragédiáit: „A szabadságharcban ez az orvosnemzedék, ha nem is veszik el, de illendően kompromittálódik. Korányi, aki az Újvilág utcai kórterem ablakán át Petőfit látta az odaözönlő egyetemi ifjúság körében Talpra magyart szavalni, mint az országgyűléshez küldött diákvezér, a hajón Balassával találkozik, később... Markusovszky mellett alorvoskodik... A megtorlás többjük pályáját megtöri, Sas Istvánt, Lumniczert elbocsátják, Markusovszky sem szerezheti meg a docenturát, a letartóztatott Balassában néhány hónapon át az iskola léte van veszélyben... Az iskola nagy szerencséje Balassa varázsos vadállatszelídítő lénye... – az elbocsátott Lumniczert, Markusovszkyt, mint magánasszisztenseket a maga pénzén alkalmazza... Nagyon valószínű, hogy Semmelweis, aki Markusovszkynak Pesten és Bécsben tanulótársa s legjobb barátja volt, 1850 őszén már ennek a kornak a vonzása hozza a barátságtalanná vált Bécsből szülővárosába." Valóban, szép mondatok, fényes névsorral, átérezve a kor hangulatát. Markusovszky Lajosról többet is megtudunk: „Tekintélyének (t. i. Balassa Jánosé) legjobb befektetése az a feladat volt, amelyet Markusovszky szervezői munkásságának adott. A két ember, a finom, arisztokratikus, szinte nőies Balassa, s a tagbaszakadt, széleshomlokú, dús sörényű Markusovszky megjelenésükben, s külső sorsukban is bármilyen eltérőek voltak (Balassa simán, mindenkitől segítve hágott föl pályáján, Markusovszky ifjúsága szenvedélyes útkeresésben telt), a gyökereikben volt valami közös, ami lehetővé tette, hogy ellentétes tulajdonságaik is egymást kiegészítő szerepekbe illeszkedjenek. Mindketten evangélikus papfiúk voltak, Balassa Lőrincről, Sopronon, s Pozsonyon át került föl a bécsi egyetemre, Markusovszky a Tátra aljából, Csorbáról ugyanoda – s a vallásos nevelés mindkettőjükben emelkedett kötelesség – és hivatástudatot táplált, mely egyszerre adott embereszményt, s cselekvésösztönzést a közéjük verődött embereknek. Eredetileg Markusovszky is sebész akart lenni, csak amikor Balassa minden összeköttetésével sem tudta a docentúrát megszerezni neki, akkor nyugszik bele, hogy mint gyakorló orvos keresse kenyerét – s amikor az abszolutizmus nyomása enyhül, mint az orvostársadalom szervezője keressen célt magának. Az 1857-ben megindított Orvosi Hetilapnak nemcsak szerkesztője, de tulajdonosa is volt, s hogy milyen energiával szimatolta ki a sokat ígérő munkatársakat, azt Semmelweis tollra kapatása, Korányi írói pályakezdése, majd a legműveltebb, Balogh Kálmán bevonása egyaránt bizonyítja. Mint a Balassapárt vezérkari főnöke, köre súlyát befolyását a tanszék betöltésénél, vándorgyűléseken fáradhatatlan növeli, külföldi tanulmányutakat szervez, gondolatmozgósító beszámolókat ír, s hogy 1860-tól a tanítás nyelve a magyar, új magyar könyvek iratására, s a legjobb külföldiek fordítására megszervezi Balassa elnöksége alatt az orvosi könyvkiadót." Tökéletes összefoglalást kapunk, szakmai demonstrációt, emberséggel töltve, s végül: „Markusovszky egész alacsony ranggal, mint titkár, lép be a minisztériumba – de ami húsz esztendőn át történik, mind ezen a kis minisztériumi szobán át jut el a szombati asztaltársaságtól a megvalósulásig."

„Semmelweis"

Németh László, mintha szemtanú lenne, oly körképet fest a 19. század első fele szülészetének helyzetéről. Végtelen szeretettel, megbecsüléssel idézi fel Semmelweis Ignác Fülöp alakját. Rögzíti: „... ahhoz azonban, hogy mint író a porondra álljon, mégis külön presszióra volt szükség – az nevezi így, aki gyakorolta. 1857-ben indítja meg Markusovszky Lajos a tudományszervező az Orvosi Hetilapot. Őneki van szüksége a folyóirat megjelentetéséhez barátja anyagára. Ő rántja, kényszeríti bele, talán lelkiismereti érvekkel is az írásba. Érdeme, hogy mint más szerkesztők szokták, nem hagyja – a viharvető eredményeket látva se – cserben."

„Az írás ördöge.
Gondolatok a Semmelweis-évfordulóra"

Németh Lászlót foglalkoztatta minden idők legnagyobb magyar orvosa, Semmelweis Fülöp Ignác életműve, pályája. Tanulmánya első mondata kedves és jellemző szavakból áll: „A Semmelweis-évfordulót én úgy ünnepeltem meg, hogy a könyvtárból kikértem Összegyűjtött műveit..." Kérdéseket, kutatásra érdemes témákat vet fel és igyekszik válaszokat adni – mi volt Semmelweis Fülöp Ignác betegsége, miért helyezték el az alsó-ausztriai intézetbe, miért hagyták ott, hogyan bántak vele. Megismerkedhetünk szeretett édesanyánk megmentőjének fontosabb életrajzi adataival, majd a korabeli történelmi panoráma tárul elénk. Néhány lényeges gondolat: „Arra, hogy miért szánta el magát az írásra, könnyű volt okot találni, amint könnyű minekünk is. Reménye nem vált

be, az igazság fénye, ha itt-ott lazított is, nem tudott áttörni a tankönyvekben terjesztett ködön, az utolsó két évben az ő klinikáján is föllépett a láz, s ha ő maga rájött is a fertőzés okára, ellenségei ezt is az elmélet ellen használhatták fel. Mindez elég lehetett a felelősségérzet, s az indulat felduzzasztására, ami az írásba berántotta, mégis alighanem az alkalom szívása volt: az Orvosi Hetilap megindulása, s a szerkesztőnek, legjobb barátjának, Markusovszky Lajosnak, a nagy szervezőnek bíztatása vagy ahogy azt maga beismerte: presszió ja. Itt ült Hatvani utcai szűkös klinikáján a Hallgató, világraszóló felfedezésével, s itt volt a felvirágoztatandó folyóirat, amit, ha valami, hát az ilyen vitakeltő anyag tehet izgalmassá. Egy színdarab írónak könnyű lenne a jelenetet elképzelni, melyben az új Braun-féle szülészetet vagy a Wochenschrift kurta jegyzetét emésztő, s a bábajelöltek tudatlansága ellen fortyogó professzort, aki mellesleg új házas, egy tizenkilenc éves asszonyka férje - cikkéhes szerkesztő lelkiismereti érvektől sem riadva vissza, írásfélelme leküzdésére ráveszi. Markusovszky ritka érdeme, hogy folyóiratában akkor is kitartott beugratott barátja mellett, amikor az egész tudós közvélemény ellene fordult, s tán ő maga is bosszankodott élessége miatt."

„Semmelweis drámakör"

Németh László rövid összefoglalást készített a négyfelvonásos műről, megemlítve: „A darab körvonalai elég tisztán állnak előttem", majd olvashatjuk: „Az első felvonás Semmelweis szobácskája, a botrányosan zsúfolt Hatvani utcai Klinikán, bábanövendékeket vizsgáztat - egy szakmai hír, talán a Wochenschrift jegyzete miatt is van fortyogni ideje. Ekkor néz be hozzá Markusovszky, az Orvosi Hetilap kijelölt szerkesztője, felfedezésének ismerője és méltányolója, aki hosszabb, erkölcsi presszionak is beillő vitában ráveszi a vonakodó tudóst, aki fiatal férj is, hogy az új lapnak tanai első közlésével izgalmas anyagot szolgáltasson. - A harmadik felvonás, Semmelweisné, s az anyja az éjszaka történteket emésztik meg. A fölzaklatott Semmelweis nem tudott elaludni, hajnalig írt, egyik nyílt levelét. Markusovszky jön, s keresi, a klinikán nem találta, a két asszony tőle akarja megtudni, mi történt. Hosszú jelenet a szerkesztő, s író közt. Markusovszky csillapítja - vad támadások helyett a kérdés részleteinek a tisztázására szeretné rábírni. Semmelweis megsértődik - igazából a korbácsot tartó próféta áll előttünk, aki nem veszi észre az írás ördögét magában, s ultimátumként követeli, hogy a Siebold-levelet, amelyben egy szülészkongresszus összehívását kéri, az Orvosi Hetilap mellékleteként kiadja. Negyedik felvonás az Orvosi Hetilap szerkesztősége. A vezető munkatársak tanácskoznak. Balassa s Fleischer elítélik Semmelweis harcmodorát. Felmerül az idegbetegség gondolata. Balassa, aki a petefészektömlő-műtétnél volt segédje, erről számol be. Markusovszky egy nőgyógyászati cikket kapott tőle. Megjelenik Semmelweis, s a cikk folytatását hozza. Meglepően nyugodt, majdnemhogy derült. Nem szégyenli, amit tett, de nincs értelme folytatnia. A nőgyógyászatba veti magát. Amikor Balassáék elmennek, Markusovszkyval és Fleischerrel beszélgetve a kiállt küzdelem merül fel. De amikor érzi, hogy belelendül, nyugalmat erőltet magára, s otthagyja őket. Markusovszky és Fleischer jelenete zárja a darabot. Markusovszky lelkiismeret-furdalást érez, hogy belerántotta barátját ebbe a kalandba... A darab kulcsjelenetei, amelyek az egész ívét kifeszítik: Markusovszky kapacitálása, a szerkesztő és író összetűzése a harmadik felvonásban, s Semmelweis–Markusovszky–Fleischer jelenete a negyedik végén."

„Az írás ördöge" 1969-ben keletkezett. Az író, Németh László életművében, a társadalmi és a történelmi drámák sorában az egyik legjelentősebb: emléket állít honi orvostörténelmünk kiemelkedő szakaszának. Hadd említsük a szereplőket: Semmelweis, Semmelweisné, Markusovszky, Balassa, Csermák, Fleischer (Semmelweis tanársegéde), Balogh, Steiner, Weidenhofferné (Semmelweis feleségének édesanyja), Cseládlány, I. Bábanövendék, II. Bábanövendék.

A negyedik felvonás végén felmerül *Gróf Széchenyi István* neve, életének utolsó ideje. Mélyen megrendítő, magyar sors: a legnagyobb magyarnak is szeretett hazájától távol kellett búcsúznia a földi léttől. Fleischer említi Gróf Széchenyi István könyvét, a „tilos könyvet", amit Londonban nyomtattak ki. Erre utalva hangzanak fel a dráma befejező szavai. „Markusovszky. Amiért az életével kellett fizetnie. Azt is lehetett volna kárhoztatni. Ő maga is sejtette biztosan, hogy milyen veszélynek tette ki vele magát és családját, csakhogy amit igaznak érzett, indulatával együtt, ha minden összeszakad is, a világba okádja! Ha egyszer így olvassa Semmelweist valaki, aki magára ismer az igazság szeretetében, az önpusztító elszántságban, a bolondságban..."

Fehér János dr., Vértes László dr.

Az epekősebészet kezdetei Magyarországon 1889–1895

A bizonyítékon alapuló orvoslás (evidence-based medicine, EBM) korában fokozódik az igény az orvostörténeti adatok hitelessége, „bizonyítékokra" való alapozottsága iránt is. Hatványozottan vonatkozik ez az ún. prioritási kérdésekre, amikor is az orvostörténésznek arra kell megadnia a választ: egy új diagnosztikus módszert (például a röntgenvizsgálatot), terápiás beavatkozást (például appendectomiát) ki, mikor, s hol alkalmazott először Magyarországon. A pontos adatolásnak nemcsak perszonális vonzata van - az úttörő személyének, emlékének tisztelete -, hanem „nemzetközi" jelentősége is: a világelsőség és a hazai prioritás közt eltelt idő jelzi a magyar(országi) medicina reagálóképességét, tárgyi és személyi felkészültségét.

A világon először a berlini Lazareus Kórház sebésze, *Karl Langenbuch* (1840–1901) végzett cholecystectomiát 1882. július 15-én: heveny gyulladás nélküli, két borsónyi követ tartalmazó epehólyagot távolított el (10). Esetét még abban az évben bemutatta a *Berliner Klinische Wochenschrift* hasábjain, így az ismeretessé válhatott a német szakirodalmat követő magyar orvosok számára is. De vajon közülük ki, s mikor „merte" követni a berlini példát? *Balogh* 1988-ban tekintette át a magyar sebészet történetét, melyben az 1882-es sikeres epehólyag-kiirtás megemlítése után ezt írja: „... rövidesen a magyar sebészek is megkezdték az epeutak műtéti kezelését. *Kovács* tanítványa, *Dollinger Gyula* végzett epehólyag-kiirtásokat, ugyanebben az időben a Svájcból visszatért *Herczel Manó* ugyancsak ismertté vált kitűnő eredményű epeúti műtéteivel. Ő és Dollinger egyidőben végezték a közös epevezeték megnyitását és varratát" (1). Nem könnyű feladat a „rövidesen", „ugyanebben az időben", „egyidőben" meghatározások feloldása, a pontos időbeli adatok behelyettesítése. Elsősorban a „rövidesen" jelző pontosítása fontos, hiszen ennek révén juthatunk el az első magyar epekőműtét dátumához is. Amerikai viszonylatban például a „rövidesen" négy évet jelentene, hiszen ott 1886-ban került sor az első epehólyag-kiirtásra (10).

Nem sokkal jutunk előbbre a „prioritási-perben", ha meghallgatjuk az egyik leginkább érintettet, Dollinger Gyula (1849–1929) sebészprofesszort. A *„80 esztendő életemből"* című memoárjának 60. oldalán, így ír: „Az első epekőműtéteket Magyarországon még a Kétly-klinikán én végeztem. 16–20 év óta fennálló, addig belgyógyászatilag kezelt esetek voltak, jelenleg már alig előforduló nagyságú és mennyiségű epekőtömegekkel. Később a klinikámon nagy számát operáltam az epeköveknek..." (3). Mivel *Kétly Károly*t (1839–1927) az 1889/90-es tanév kezdetén nevezték ki a II. Belklinika igazgatójává, csak ezután szólíthatta fel Dollingert, hogy „a klinikáján sebészeti műtétekre szoruló betegeket, ha lehet, ott a klinikán operáljam meg, átengedve az ehhez szükséges eszközöket" (3). Sajnos, *Csillag* Dollinger-életrajza (2) is, csak az időpont megadása nélkül állítja, hogy Dollinger a Kétly-klinikán végzett először „epekőműtétet" Magyarországon.

A Kétlynél végzett epekőműtétekhez még visszatérünk, előbb azonban próbáljuk meg azt pontosítani, mikor vált ismertté epeúti műtéteivel Herczel Manó.

Herczel Manó (1862–1918) nem írt memoárt, egyik legjobb tanítványa – az orvostörténelem iránt is vonzódó – *Pólya Jenő* azonban megírta részletes tudományos életrajzát a *Therapia* Herczel-emlékszámában (11). Szeretett főnökének, a hasi sebészet terén kifejtett tevékenységét méltatva írja Pólya: „Az epekő kedvenc témája volt: első, idevágó közlése egy orvosegyesületi bemutatás bővebb feldolgozása – előtte tudtommal csak Velits Dezső számolt be nálunk epekőeltávolításról egy petefészekdaganat kiirtása kapcsán – 1893-ból való és egy ideális cholecystotomiára vonatkozik." A 37. számú lábjegyzettel pedig jelzi, hogy az említett közlés az 1893-as *Orvosi Hetilap*ban jelent meg, *„Epehólyagműtét 54 kő eltávolításával"* cím alatt. Az időpont feltüntetésén túl még egy fontos adat került így birtokunkba: Herczelt megelőzően *Velits* számolt be „epekőeltávolításról".

Velits Dezső (1860–1921) a mára méltatlanul elfeledett *Tauffer*-tanítvány, 1887-től 1890-ig volt Tauffer tanársegéde. 1890. október 5-én átvette a „pozsonyi m. kir. bábaképezde" vezetését, amelynek 1885-ben átadott új épülete ad majd helyet az új Erzsébet Egyetem szülő- s nőbetegklinikájának is – első professzora természetesen Velits lett. A Trianon után a csehszlovák hatóság által betiltott, Pécsre átköltöztetett egyetemen, a tanszéki utód *Scipiades Elemér* 1924-es tanévnyitó előadásában, Velitsnek a Tauffer-klinikai működését taglalva említést tesz két orvosegyesületi bemutatásáról: „Egyikben a Tauffer által, egy 14 éves leányon, az urethrába nyíló és folytonos vizeletcsurgást okozó, harmadik ureter miatt végzett epicystotomiáról referált, a másikban (*Orvosi Hetilap*, 1890, 14. szám, 163. lap) ugyancsak főnökének, egy glanduláris kystoma kapcsán támadt pseudomyxoma műtétje kiegészítésében végzett sikeres *cholecystotomia* esetét mutatta be, mely azért nevezetes, mert *az első epehólyagmetszés műtétje volt egész Magyarországon"* (15).

A Scipiades által megadott helyen, vagyis az 1890-es *Orvosi Hetilap* 14. számában „Betegbemutatás a Bp. Kir. orvosegyesület XI. rendes ülésén 1890. március 29-én" cím alatt a témánk szempontjából alapvető jelentőségű szöveg olvasható: *„Velits Dezső dr. »Cholecystotomia« esetet mutat be, mely első Magyarországon.* Az eset két szempontból érdekes, ti. a genitáliákkal összefüggő tumor miatt végezték a laparotomiát és ekkor eltávolították a Stiller tnr. által diagnosztizált epeköveket is. Múlt év januárjában epekőkólikái voltak, ettől függetlenül 3 hónap múlva, hasa nőni kezdett. Októberben ment a II. szülészeti klinikára. Ekkor hasa tág volt, egyenetlen resistenciát mutatott, göbökből álló tumor volt constatálható, kopogtatási viszonyok határozatlanok, változók, ascites nem mutatható ki. Próbaincisio október 7-én, ekkor kitűnt, hogy a hasüregben gelatinosus massa van, melynek forrása bal oldali daganat volt, mely glandularis kystomának bizonyult, melyet eltávolítottak. A gelatinosus massa okozta a peritonitist. Köldöksérvet is ellátva, *epeköveit után néztek, melyeket a bordaív alatt, azzal párhuzamosan készített, 5 cm hosszú seben át a hólyag kivarrása után távolítottak el.* Per primam gyógyulás. Felemlíti ezután a bemutató a különböző epekőműtéti módokat."

Scipiades 1924-es és Pólya 1925-ös – fentebb idézett – „tanúbizonyságát" is figyelembevéve, az első magyarországi epekőműtét dátuma tehát 1889. október 7., helyszíne a budapesti II. Szülészeti Klinika és megvalósítói a 38 éves professzor, Tauffer Vilmos és 29 éves tanársegédje, Velits Dezső. Amint Velits beszámolójában kitűnik, ez a műtét még nem a *Langebuch*-féle *epehólyagkiirtás,* azaz *ectomia,* hanem csupán *hólyagmegnyitás,* azaz *tomia* volt. Az idő tájt ez volt a gyakoribb, biztonságosabb megoldás: maga Langenbuch is még csak a 24. cholecystectomiánál tart 1889-ben és módszerét még heves támadások érik a csak az epehólyag megnyitását favorizáló kollégák részéről (10). A Velits által említett, az epekövesség diagnózisát felállító *Stiller Bertalan* (1837–1922), a konstitúciós patológia, az astheniás alkati betegség fogalmának megalkotója, mint belgyógyász az epekövességet is az alkattan felől közelíti meg – már 1887-ben, egy német nyelvű közleményében leszögezte, hogy az epekövességre elsősorban az idősebb, elhízott, szoros fűzőt – epepangást okoz – viselő s ülő életmódot folytató nők hajlamosak (16). Nagy kár, hogy a beszámoló írója nem részletezte, milyen „epekőműtéti módokat" ismertetett (ismerhetett) Velits, 1889-ben. Az egyes módok indikációjáról, sőt még elnevezéséről is évtizedeken keresztül folyt a vita. A

1. táblázat: Az epehuzamon végzett műtevések sorozata 1908-ban Pólya nyomán (12)

A beavatkozás helye	A beavatkozás módja						
	megnyitás, bevarrás	sipolyképzés	eltávolítás	anastomosis	plastica	zúzás	összenövések megoldása
Epehólyag	cholecysto-tomia (endysis)	cholecysto-stomia	cholecystec-tomia	cholecysto-gastrostomia, cholecystoduo-denostomia, cholecystoen-terostomia, cholecystocolo-stomia	cholecysto-lastica	–	cholecystolysis
Ductus cysticus	cysticotomia externa et interna	cysto-costomia	cysticec-tomia	cysticogastro-stomia, cysticoentero-stomia	cystico-plastica	cysticolitho-trypsia	cysticolysis
Ductus hepaticus		hepaticotomia hepaticostomia	hepaticec-tomia (resectio d. hep.)	hepaticoduo-denostomia, hepaticogastro-stomia, hepaticoentero-stomia, hepaticocysto-stomia	hepati-coplastica	hepaticolitho-trypsia	hepaticolysis
Ductus choledochus	Choledochotomia (supra, retro et transduodenalis)	choledochostomia	choledochec-tomia (resectio d. choled.)	choledocho-duodenostomia a) externa terminalis lateralis b) interna choledocho-jejunostomia	choledocho-plastica	choledocho-lithotrypsia	choledo-cholysis
Májbeli epeutak	hepatocholangio (litho)tomia	hepatochol-angiostomia	–	hepatocholangio entero (duodeno-seu jejuno)stomia	–	–	–

már említett Pólya ezért, 1908-ban, amikor a Magyar Sebésztársaság II. Nagygyűlésén az epekőműtétek indikációiról referál (12), hasznosnak tartja az „epehuzamon végzett műtevések sorozatát" táblázatban áttekinteni – lásd a *táblázatot*. Ugyancsak ő tekinti át a Langenbuch előtti próbálkozásokat (epehólyag szúrcsapolása, a hólyag hasfalhoz fixálása összenövések kiváltása által, a kövek összezúzása, az epehólyag kivarrása a hasfalhoz, majd megnyitása stb.) *Az orvostudomány regénye* (Béta Irodalmi Rt., Budapest, 1942) c. grandiózus művének 559. oldalán.

A 19. századvégi sebészet ismeretében nem meglepő, hogy az első magyarországi epekőműtétet nem sebész, hanem nőgyógyász végezte. Amíg ugyanis a kirurgusok csak óvatosan mernek behatolni a hasüregbe, addig a „nőgyógyászat, ez a nem hivatásszerű sebészet, százával végzi klinikáin évente a hasmetszést" (6). Az idézett megállapítást 1895-ben az az *Ihrig Lajos* (1864 k.–1923) pesti sebészfőorvos tette, aki pár hétig Langenbuchnál is tanult, sőt az akkor már hírneves berlini sebész egyik műtéti esetét is bemutatta az *Orvosi Hetilap* olvasóinak (6).

Ígéretünkhöz hűen, térjünk vissza a *sebész* Dollinger által, a *belgyógyász* Kétly-klinikáján végzett epeműtétekhez. Jó két emberöltővel korábban, 1841-ben *Kovács Sebestény Endre*, a Rókus Kórház későbbi országos hírű főorvosa, disszertációjában már leszögezte: „Az orvos- és sebésztan legszorosabb rokonságban állnak egymással" (9). E rokonságból kiindulva, „az együttműködés elvének hódolva" (7) kéri fel Kétly professzor Dollingert, segítsen annak megállapításában: hol ér véget a belgyógyászati kezelés, s kezdődik a műtéti az epekövek okozta panaszokban. A határ megállapításának szükségét a két szélsőséges álláspont – a minden epekövet eltávolítani, ill. a műtétet csak mint „utolsó eszközt" bevetni – ütközése tette halaszthatatlanná. Az előbbit a fölös számú májlebenynek nevet adó jénai sebészprofesszor *Bernhard Riedel* (1846–1916) képviselte, míg az utóbbihoz a strassburgi belgyógyász *Bernard Naunyn* (1839–1925) ragaszkodott. A fiatal, ambiciózus Dollingert a tudásvágyon túl más is sarkallta a hasmetszések nem kis veszélyt rejtő területén való próbálkozásra: az akkor már professzor Tauffer 1889. március 7-én „megsúgta" Dollingernek, hogy Markusovszky, Korányi és Tauffer őt, Dollingert tartják a legesélyesebbnek a II. Sebészeti Klinika élére (a klinika akkori vezetője *Lumniczer Sándor*, súlyosan megbetegedett), ám ehhez az is szükséges, hogy Dollinger áthajtson „az orthopaedia kerülő mellékútjáról az általános sebészet főútjára" (3). A főútra való áttérés „bizonyítéka" is volt tehát, az a három eset, melyet Kétlyvel közösen mutatott be a Budapesti Kir. Orvosegyesület XVIII. rendes ülésén, 1893. május 27-én (8).

Témánk szempontjából az első eset a legfontosabb, melynek belgyógyászati vonatkozásait Kétly professzor foglalta össze: a 11-szer szült, 41 éves távírász nőnek 1892

nyarán volt először epekólika-rohama. A rohamok sűrűsödtek, a beteg lefogyott, néha be is lázasodott, a belgyógyászati kezelés – olajkúra, natrium salicylicum, karlsbadi víz – nem segített, ezért Kétly beékelődött epekövet feltételezve, a sebészt kérte meg a beavatkozásra. A műtétre 1893. január 12-én került sor – a műtéti leletet Dollinger ismertette: az epehólyag helyén fél ököl nagyságú tömeget talált. Hozzáfog a preparáláshoz, ám ekkor a „tömegben" található epehólyag beszakad. Dollinger kitágítja a nyílást, kiszabadítja a hólyagot az összenövésekből és erősen kitágult cysticust talál. A choledochus szintén tágabb, követ nem tapint benne. Úgy véli, hogy a kólikák oka az „angiocholitis", s mivel az angiocholitis jól gyógyul, ha az epe szabad elfolyása biztosított, epesipoly készítésére szánja el magát. „Az epehólyag azonban, amelynek sebét a hasfalba kellett volna kiszegni, lobosan annyira meg volt változva, hogy nem látszott tanácsosnak meghagyni, miért is Dollinger az epehólyagot kimetszette és a tág d. cysticust varrta ki a hassebbe. Zavartalan gyógyulás."

Pár héttel később, március 1-jén Dollinger megkísérelte elzárni a sipolyt, „ami azonban nem sikerült teljesen... jelenleg is mindig ömlik ki egy kevés epe". A „történet" folytatását 1895-ben olvashatták az *Orvosi Hetilap* olvasói, amikor is Kétly tanársegédje, *Imrédy Béla* (1865–1921) többrészes közleményében már hat, műtéttel gyógyult esetről számol be (7). Újabb rohamok jelentkeztek a távírásznőn, ezért Dollinger 1893. június 23-án újra megműti őt, s a choledochusból galambtojás nagyságú követ távolít el. A nő felgyógyult, rohammentessé vált és 1894-ben megszülte 12. gyermekét. Az 1895-ös ismertetésben egyébként két további choledochus-megnyitás, újabb cholecystectomia – 17 db kő eltávolításával –, cholecystotomia, s reoperációja cysticus kő eltávolításával, valamint „a ductus choledochus bél felőli végének közelében 2 mogyoró nagyságú nyirokmirigy eltávolítása" szerepel. A műtétekre 1893. január 12. – a távírásznő fentebb ismertetett esete – és 1895. január 19. között került sor.

Adósak vagyunk még Herczel Manónak „ugyanebben az időben" végzett epeúti műtétei kronológiájával. Pólya idézett dolgozatából (11) megtudtuk, hogy Herczel első, epeműtétekre vonatkozó közlése 1893-ból, tehát Dollinger közlésének évéből való. Herczel a Budapesti Kir. Orvosegyesület 1893. október 21-i ülésén mutatta be betegét, majd a kazuisztikát még ugyanazon évben az *Orvosi Hetilap*ban is leközölte (5). Eddig négy esetben volt alkalma epekövek miatt hasmetszést végezni – írja –, s ezek közül az utolsó esetet, az 1893. augusztus 7-én végzett műtétet ismerteti. Mivel Dollinger első műtéte 1893. január 12-én történt, valószínű, hogy a korábbi három Herczel-műtétre e dátum s augusztus 7. közt kerülhetett sor – legalábbis Herczel nem jelzi, hogy megelőzte volna Dollingert. A „kúpján" megnyitott epehólyagból epekőfogóval 54 lencse, ill. bab nagyságú követ távolított el – köztük egy a ductus cysticusban volt beékelődve. Az epehólyag belsejét bórvízzel kiöblítette, „jodoformgazeval" kitörölte, majd a hólyagot összevarrva, visszasüllyesztette azt az eredeti helyére – vagyis, „így *ideális cholecystotomiára* határoztam el magam". Az „ideális" jelző ez esetben nem csupán „díszítő elem", hanem a terminus technicus szerves része – amint arra Pólya is figyelmeztet a terminológiai táblázatához kapcsolódó lábjegyzetében: „*Cystotomia* alatt tulajdonképpen a hólyag teljes bevarrásával járó műtétet kellene érteni, de vannak a kik ennek kifejezésére hozzáfűzik mindig az *„ideális"* jelzőt..." (12) Az epehólyag megtartásának „ideája" egyébként még sokáig kísért a szakirodalomban – *Réczey* új műtéteket is ismertető könyve még 1910-ben is azt állítja, hogy: „Legeszményibb mindenesetre a *cystotomia*, melynél a tartalom kiürítése után a hólyagot összevarrjuk és elsüllyesztjük" (14) – igaz, rögtön hozzáteszi: „csak könnyű és fertőzésmentes esetekben van helye."

S ha már szóba került *Réczey Imre* (1848–1913) sebész – professzor, a II. Sebészeti Klinika igazgatójának neve – 1892-ben, Lumniczer halála után ő nyerte el a korábban már Taufferék által Dollingernek „ígért" tanszéket – meg kell jegyeznünk, hogy meglehetősen konzervatív volt a laparotomiát, s így az epeműtéteket illetően is. Amikor tanársegéde, *Gönczy Béla* – a későbbi ismert esztergomi sebészfőorvos – ismerteti a klinika 1892/93-as betegforgalmát (4), mindössze 115 hasi műtétet sorolhat fel – s ezek közül is 82 herniotomia inguinalis. Lehet, hogy e konzervatizmus mögött erős etikai meggyőződés állt – 1895-ös klinikai megnyitó előadásában például így beszélt: „Mily könnyen ragadtatják el némelyek magukat olyan beavatkozásokra, miket egyedül a külső sikerrel, a hozzá nem értő nagy tömeg pillanatnyi bámulatával és talán jó honoráriummal lehet csak indokolni, de a betegre háramló igaz haszonnal soha!" (16) Nincs kizárva azonban az sem, hogy a riválisi, Dollinger által sikerrel művelt terület ignorálása is szerepet játszhatott Réczeynek az epesebészethez való viszonyában. A már említett 1910-es könyvében (13) ugyanis az epeutak sebészetéről szóló részhez sem jegyzetapparátust, sem irodalomjegyzéket nem csatolt – ugyanakkor az agy, ill. vesesebészettel foglalkozó fejezetek e kettőt nem nélkülözik. Talán e „jegyzethiány" is hozzájárult ahhoz, hogy az epekősebészet magyarországi hőskoráról nem könnyű megtalálni a hiteles adatokat.

Összegezve tehát, elmondható, hogy a magyar epesebészet kezdeteinek főbb mérföldkövei a következők:

1889. október 7. – Tauffer és *Velits* sikeres *cholecystotomiát* hajt végre a II. Szülészeti Klinikán – az eltávolított epekövek száma ismeretlen.

1893. január 12. – Dollinger a Kétly vezette II. Belgyógyászati Klinikán sikeres *cholecystectomiát* végez cholangitis és cholecystitis purulenta miatt (nem egész 11 évvel Langenbuch világelső epehólyag-kiirtása után).

1893. június 23-án ugyanő, ugyanott, ugyanazon a betegen sikeres *choledochotomiát* végez a choledochuskő eltávolításával.

1895 ősze – megjelenik az első önálló magyar közlemény az epeutak *sebészeti* kezelésének javallatairól az *Orvosi Hetilap* hasábjain *Imrédy Béla* tollából (Dollinger hat műtéttel gyógyult esetét ismertetve).

IRODALOM: 1. *Balogh J.:* A sebészet útja – Szemelvények a magyar sebészet történetéből. In Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjából. Szerk.: Antall J., Birtalan Gy. Budapest, 1988, 90. old. – 2. *Csillag I.:* Dollinger Gyula. Orv. Hetil., 1967, *108*, 899–900. – 3. *Dollinger Gy.:* 80 esztendő életemből. 1849–1929. 2. kiadás, Budapest, 1997, 48–49. és 60. old. – 4. *Gönczy B.:* Közlemény a bp. k. m. t. egyetem II. számú (Réczey Imre tn.) sebészeti klinikumából – Betegforgalom az 1892/93. évben. Orv. Hetil., 1895, *39*, 359–361., 372–375., 388–390., 411–413., 424–426., 434–436., 445–447. – 5. *Herczel M.:* Epehólyagműtét 54 kő eltávolításával. Orv. Hetil., 1893, *37*, 519–522. – 6. *Ihrig L.:* Homokóra-gyomorról egy operált eset

kapcsán. Orv. Hetil., 1895, *39*, 157–159., 172–174. – 7. *Imrédy B.:* Az epeutak megbetegedésének hat esete. Műtét. Gyógyulás. Orv. Hetil., 1895, *39*, 337–338., 348–350., 361–362., 371–372., 386–388. – 8. *Kétly K., Dollinger Gy.:* Casuistika a gyomor- és epeutak megbetegedései köréből 3 eset kapcsán. Orv. Hetil., 1893, *37*, 277–278. – 9. *Kovács S. E.:* De balbutie – A hebegésről. Dissertatio inauguralis medico-chirurgica. Pest, 1841. 3. tézis. – 10. *Novák L.:* Az első cholecystectomia története. Orv. Hetil., 1993, *134*, 533–534. – 11. *Pólya J.:* Herczel Manó. Therapia, 1925, *2*, 109–118, idézve a 115. old.-ról – 12. *Pólya J.:* Referátum a Magyar Sebésztársaság II. Nagygyűlésén. In Magyar Sebésztársaság II. Nagygyűlésének Munkálatai. Budapest, 1908, 214–215. old. – 13. *Réczey I.:* A sebészet újabb kori fejlődése. Budapest, 1910, 414–416. old. – 14. *Réczey I.:* Klinikai megnyitó előadás 1895. IX. 16-án. Orv. Hetil., 1895, *39*, 463 – 15. *Scipiades E.:* Emlékezés Velits Dezsőről. Pécs, 1925, 17. old. – 16. *Stiller, B.:* Ueber Gallensteine. Pester Medizinisch-Chirurgische Presse, 1887, *23*, 982–985.

Kiss László dr.

Gulácsi László (szerk.): **Klinikai kiválóság**

Technológiaelemzés az egészségügyben

„Egyszer megkérdeztem a legmegelégedettebb munkástól az egyik krematóriumban, hogy mi okozza neki a legtöbb örömet munkája során. Azt felelte, hogy egészen el van bűvölve attól, hogy milyen sok megy be és milyen kevés jön ki. Azt gondoltam, hogy még sokkal elégedettebb lenne, ha állást ajánlanék neki az egészségügyben." – írja Cochrane 1971-ben megjelent, a modern egészségügyi szemléletet megalapozó könyvében (Effectiveness and Efficiency, The Nuffield Provincial Hospital Trust).
Véleménye szerint valamennyi hatékony egészségügyi szolgáltatást korlátozás nélkül biztosítani kell az ország valamennyi polgára számára, a nem hatékonyakat pedig célszerű elhagyni.
Nemigen akad ma már olyan szakember, aki ezzel a véleménnyel ne értene egyet. Az anyagi források szűkössége miatt, harminc év elteltével, hozzá kell azonban tennünk, hogy a költséghatékony szolgáltatásokat kell korlátozások nélkül biztosítani mindenkinek, a méltányosság és a társadalom értékítéleteinek megfelelően.
Nincs mindenre pénz, rangsorolni kell. A probléma viszont az, hogy a szakirodalom megfelelő forgatásával minden és mindennek az ellenkezője bizonyítható.
Vagy mégsem?
Hogyan állapítsuk meg azt, hogy melyik egészségügyi szolgáltatást támasztanák alá tudományos tények/bizonyítékok, és azoknak milyen a minősége? Hogyan keressünk szisztematikusan tudományos információkat? Mit tehetünk, ha az általunk összegyűjtött publikációk ellentmondó eredményeket közölnek? Hogyan mérhetjük az eredményeket? Hogyan végezzük a gazdasági elemzéseket, és hogyan interpretáljuk az eredményeket? Melyik gyógyszert és beavatkozást válasszuk? Hogyan rangsoroljuk az egészségügyi szolgáltatásokat? Hogyan készítsük elő a népegészségügyi döntéseket?
A könyv egy gyorsan fejlődő, változó, új szemlélet századvégi eredményeiről ad nagyon rövid összefoglalást. Ajánljuk a könyvet mindazon érdeklődőnek, gyakorló orvosnak, osztályos vagy intézményi vezetőnek, egészségpolitikai, népegészségügyi, finanszírozási, valamint gyógyszer- és műszergyártás területén dolgozó szakembernek, aki döntéseit szeretné megalapozottá tenni.

Terjedelem: 432 oldal

Ár: **4450.- Ft**

Springer Tudományos Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

Springer

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Gulácsi (szerk.):* **Klinikai kiválóság;** *Technológiaelemzés az egészségügyben* című könyvet ... példányban, 4450.- Ft/példány áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

Franciaországi ösztöndíj

A francia köztársasági elnök felesége Madame Jacques Chirac 1990-ben hozta létre a "le PONT NEUF" (Az ÚJ HÍD) egyesületet, amelynek célja a közép- és kelet-európai valamint a francia értelmiségiek közötti kapcsolatok fejlesztése.
A "Le PONT NEUF" egyesület egyik fő támogatója, a Sanofi-Synthélabo gyógyszergyártó vállalatcsoport, amelynek magyarországi tagvállalalatai a Chinoin és a kereskedelmi tevékenységet folytató Sanofi-Synthélabo Rt.

Pályázati feltételek

- 35 év alatti kor,
- orvosi diploma, vagy az orvostanhallgatóknál a szakdolgozat témája,
- részletes munkaterv, amelynek megvalósítására egy párizsi, vagy Párizs-környéki állami kórházban kerülne sor.
  A munkatervnek orvosi jellegunek kell lennie, a hazai egészségügyet kell szolgálnia és aztán a gyakorlatba is átültethetonek kell lennie.

Ösztöndíjak jellege

- Az ösztöndíj időtartama 2-3 hónap és fedezi a szállás, valamint a megélhetési költségeket. A "Le PONT NEUF" egyesület a biztosítás költségeit is magára vállalja.
- A gyakorlatra szeptember és december között párizsi, vagy Párizs környéki kórházban kerül sor.
- Az útiköltség és a betegbiztosítási összeg az ösztöndíjast terhelik .

Bírálóbizottság

Az ösztöndíjakról egy párizsi tudományos bizottság dönt.

Pályázati anyagnak

A pályázatnak az alábbi dokumentumokat kell tartalmaznia:

- megfelelően kitöltött és aláírt pályázati nyomtatványt (amelyet a Sanofi-Synthélabos orvoslátogatóktól, a Chinoin Kommunikációs szervezetétol lehet igényelni, tel: 369-22-16),
- önéletrajzot (francia nyelven), amelyben részletesen esik szó a tudományos tevékenységről,
- az orvosi diplomát, vagy oklevél másolatát, illetve más a szakképzettséget igazoló okiratot (hitelesített francia fordításban),
- magát a pályázatot, amelynek tartalmaznia kell a franciaországi gyakorlat pontos feladattervét (francia fordításban),
- ajánlólevelet munkahelyi, vagy egyetemi vezetőtől (angolul, vagy franciául),
- a fogadó kórházi osztály vezetojének a levele (fakultatív)
- a Francia Nagykövetség által kiadott, a pályázó nyelvismeretét igazoló papírt,
- a kifogástalan egészségi állapotot igazoló egészségi bizonyítványt,
- 2 db. fényképet.

Kötelezettségek

- A gyakorlat befejezésekor átfogó beszámolót kell írni, amelyet el kell juttatni az Association "Le PONT NEUF" egyesülethez.
- A munkatervben végzett tevékenységről szóló esetleges publikációban meg kell említeni a "Le PONT NEUF" egyesület nevét.
- Részvétel az ösztöndíj-átadási ünnepségen és az azt követő sajtókonfrencián.

A pályázatok beadási határideje: 2001. április 14.
A pályázatokat a következő címre kell elküldeni:
Madame Sophie FOUACE - Association "Le PONT NEUF"
31, rue du Pont Neuf, 75001 Paris, France
tél: (361) 01.42.21.06.93 - fax: (361) 01.40.28.06.62

Orvosi Hetilap 1925, *69*, 297–301.

A prostata-túltengés kezelésének egyes vitás kérdéseiről

Írta: *Illyés Géza dr.* egyetemi tanár

A prostata-túltengés kiterjedt műtéti kezelése folytán egyes kórtani és műtéttani kérdésekben a szerzők között még mindig nagy véleményeltérések vannak s habár egyes függő pontokban tisztázott egységes vélemény kezd kialakulni, vannak egyes részletek, melyek még vitásak és azt hiszem ezért nem lesz érdektelen, ha e téren tett tapasztalataimmal beszámolok. A következőkben 485 operált eset kapcsán azon kialakult felfogást és eljárást ismertetem, melyek szerint a budapesti kir. magyar tudományegyetem urologiai klinikáján operálunk.

A prostata-túltengés keletkezésére vonatkozólag *Borza Jenő dr.* egyet. tanársegéd a klinikán műtéttel eltávolított prostatákat, valamint egyes műtét nélkül vagy műtét után elhalt egyénektől nyert anyagot részletes vizsgálat tárgyává tette. Ezekből kitűnik, hogy a húgycső egész prostatás részében az ondódomb magasságától fölfelé, a belső húgycsőnyílás körül, a nyálkahártya alatt, több-kevesebb apró periurethralis mirigy fekszik, melyeket a prostatától a záróizom választ el. A prostata-túltengésnél mindig ezen záróizmon belül és az ondódombtól fölfelé, a húgycső nyálkahártyája alatt fekvő megnagyobbodott és megszaporodott mirigycsoportok daganatszerű elfajulásával állunk szemben. Ha műtétnél az egy darabban eltávolított és rostos kötőszöveti tokban elhelyezett mirigycsoportot kettémetszünk, láthatjuk, hogy a metszéslap lencse-, bab-, sőt mogyoró nagyságú, kerekded vagy ovális alakú szigetekre osztott. A szigetek szürkésfehérek, a metszési felületből kiemelkednek és szívósabbnak látszó kötőszövetes falakkal vannak egymástól elválasztva, melyek átmetszéskor a kidudorodó mirigyes résszel szemben visszahúzódnak. Ha egy ilyen kiemelkedő göböt könnyedén tompán kihámozunk, megmarad a fénylő, bemélyedt tok és a kihámozott göb újabb apróbbakra hámozható szét.

Borza dr. mikroskop alatt is megvizsgálta ezen mirigyeket és azt találta, hogy a tok vagy válóréteg vastag izomszövetből áll, melyen belül különböző nagyságú tubulo-acinosus mirigyeket látunk, melyek a kötőszöveti váz fokozatos levékonyodásával a központ felé mindig kisebb és kisebb mikroskopikus mezőkre oszlanak. A mirigyek bélése nagy mértékben burjánzott többrétegű cylindrikus hám. Lumenükben több, vékony kötőszöveti alappal bíró, burjánzó hámmal fedett, boholyszerű betüremkedés látható, annyira, hogy némely mirigyjárat lumene csillagalakúvá válva, erősen megszűkült. Néhol gömbsejtes beszűrődés látható, mely mindig secundaer gyulladásos elváltozásoknak felel meg. Ezen elváltozások mellett ritkábban olyan tumorok is előfordulnak, melyekben a mirigyállománnyal szemben a stroma burjánzása jut túlsúlyba, midőn külön tokkal körülvett, igen kevés, szűk mirigyjáratokat tartalmazó fibromákat találunk. A műtétnél ezen adenomás fibrosus megnagyobbodott göböt távolítjuk el, míg a normális prostata laposan összenyomva visszamarad.

Ha az elhalt prostataektomizált beteg boncolásakor a visszamaradt tömött prostatát vizsgáljuk, azt szabad szemmel egyneműnek, egyenletes felszínűnek, szívós felületű, szürkés színűnek találjuk. Mikroskop alatt azt látjuk, hogy a mirigyjáratok a külső felülettől a központ felé fokozatosan szűkülnek, néhol annyira, hogy lumenük már nem látható, azonban 3–4 héttel a műtét után elhalt egyéneknél, azt találjuk, hogy az összenyomott mirigyjáratok lassankint kitágulnak és közelednek a normalis prostata szövettani képéhez. A műtétet túlélő egyénnél is végbélvizsgálat útján ujjal megállapítható, hogy a prostata lassankint visszanyeri normalis alakját és nagyságát, azonban valamivel tömöttebb tapintatú marad.

Műtétnél rendszerint azt tapasztaljuk, hogy ha helyes válórétegben dolgozunk, a túltengett mirigyrész egy darabban kihámozható. Ilyenkor is megtörténik, de még inkább előfordul a több darabban való kihámozásnál, hogy egyes lencsényi vagy kisebb adenomás csomók visszamaradnak, melyeket, ha gondos utánnézés útján megtalálva el nem távolítunk, ezek később megnőhetnek és újabb zavarokat okozhatnak.

Egy esetemben 13 évvel az első transvesikalis műtét után újra kellett operálnom. A 67 éves betegnél már pár éve nehézségek mutatkoztak a vizelet kiürítésénél és cystoskoppal constatálni lehetett, hogy a bal prostatafél erősebben bedomborodó és végbélvizsgálatnál is ugyanezen fél megnagyobbodását lehetett érezni. A conservativ kezelés eredménytelensége után a második műtétnél a bal, diónyira megnagyobbodott prostatafelet magas hólyagmetszéssel távolítottam el. Jobboldalt semmiféle megnagyobbodás nem volt. Egy másik esetben egy másik kórházban négy hónap előtt operált betegnél, ki a műtét után meggyógyult és jól vizelt, újra vizelési nehézségek léptek fel, s az általam végzett műtétnél egy az első beavatkozás alkalmával benn hagyott és megnőtt diónyi prostatagöböt távolítottam el. Ezenkívül láttam még két esetet, ahol az évek előtt végzett műtét után újabb nehézségek jelentkeztek, melyeknek oka kisebbfokú egyoldalú prostata-túltengés volt. Ezen esetekben kétséget nem szenved, hogy a műtétnél véletlenül visszamaradt kis adenomás göbök megnagyobbodása volt az újabb zavarok, illetőleg a recidiva okozója.

Nagyon fontos tehát, hogy a prostatát a műtétnél lehetőleg egy darabban távolítsuk el, majd a műtét üregét jól

feltárva, áttekintsük és áttapintsuk, hogy az esetleges különálló göböket mind kivegyük. Leírnak egyes szerzők olyan eseteket is, midőn a normalis, a túltengett rész által összenyomott, prostatában találtak egyes göböket: ilyen esetet én egyet sem észleltem.

A prostatahypertrophia keletkezésében kétségtelenül megállapítható bizonyos családi és átörökölhető hajlandóság. Többször halljuk a beteg kikérdezésénél, hogy édesatyja is prostatahypertrophiában szenvedett; egy esetemben az atya és fiú egyidőben lettek operálva, de leginkább bizonyítók azon eseteim, hol egy öt férfitagot számláló családban mind az öt testvér prostata-túltengésben szenvedett, az apjuk prostatahypertrophia következményeiben pusztult el. Négy fiú testvért (52–64 évek között) már prostatahypertrophia miatt megoperáltam s az ötödik most kerül a műtétre.

A műtét indicatiójának felállításánál vannak egyes absolut indicatiót képező orvosi szempontok, máskor azonban egyéni szempontokat is számba kell venni. Általában azt mondhatjuk, hogy a műtét indicatiója mindig felállítható akkor, ha arról van szó, hogy a beteg állandó localis kezelésben kell, hogy részesüljön. Ezek azon esetek, midőn az egyén spontan nem tud vizelni, vagy a residualis vizelet 200 cm^3 vagy annál több; ilyen stadiumban a prostata-túltengés nem localis megbetegedés többé, mert ilyen mennyiségű pangó vizelet a hólyagban a vesemedencének a hólyag felé való kiürülését akadályozza és kifejlődhetik nyomásfokozódás, működési zavar, majd súlyos anatomiai elváltozás a felső húgyútakban. Ilyenkor katheterkezelést bizonyos ideig azért célszerű végezni, mert egyes esetekben a kezelés következtében a residualis vizelet mennyisége lényegesen visszamehet 200 cm^3 alá és a műtéti beavatkozás elhalasztható.

Ha egy beteget nagyobb residualis vizelet mellett veseinsufficientiás állapotban kapunk, ezen állapotnak megjavítása állandó katheter behelyezésével rendszerint sikerül. A katheter bennhagyása mindaddig szükséges, míg a veseinsufficientia klinikai tünetei elmúlnak, a beteg közérzete lényegesen megjavul, midőn az indigokarmin kiválasztása és a hígításos és concentratiós próba, valamint a vérfagypont és a vérbeli restnitrogen meghatározása által meggyőződünk a vesék működéséről. Az Ambard-féle constans megállapítását újabban elhagytuk. 118 esetben 173 alkalommal végeztünk parallel vizsgálatokat insufficientiára gyanus betegeknél, midőn a vizeletből megállapítható vese-functionalis vizsgálatok után, minden egyes esetben meghatároztuk a vérfagypontot, a restnitrogent a vérben, valamint az Ambard constans értékét. Ezen összehasonlító vizsgálatok után jutottunk arra, hogy legmegbízhatóbb eredményeket ad, jó technikával, a vérfagypont, aztán a restnitrogen meghatározása. Az Ambard constans megállapítása egyrészt nagyon körülményes, másrészt az eredeti leírás szerint alkalmazva sok számítást igénylő, midőn könnyen hibaforrások csúszhatnak a számításokba, mert pl. Ambard leírása szerint a 24 órás vizelet mennyiségét, melyre a megállapításnál szükség van, azon az egy órán át felfogott vizelet mennyiségéből számítjuk ki, midőn a vért is vizsgáljuk az ureum szempontjából. Ha ezen idő alatt a beteg polyuriás vagy oliguriás, természetes, hogy a valóságnak meg nem felelő adatokat kapunk. Megállapítottuk ugyanegy betegnél naponta többször az Ambard constans értékét és mindig különböző eredményeket kaptunk, úgyhogy ezek a vizsgálatok szerint a beteg veseműködése délelőtt jó volt, délután kevésbé jó. Az eljárást ezen okok miatt újabban teljesen elhagytuk.

Veseinsufficientia esetében annak megállapítása, hogy vajjon csak nyomásfokozódás a felső húgyutakban s ennek következményeképen fennálló működészavar, vagy pedig a vese súlyos és nem javítható anatomiai elváltozása áll-e fenn, nem áll mindig módunkban, mert ha ezt tudnók, a kezelést aszerint irányíthatnánk. A legtöbb esetben azonban a behelyezett állandó katheter és a hólyagbeli pangás, illetőleg a felső húgyutakbeli nyomás megszüntetése az első teendő, mely után rövidebb-hosszabb idő mulva, rendszerint pár hét mulva, a veseinsufficientiás tünetek elmúlnak és a beteg operálható. Ha azonban ezen tünetek hónapok mulva sem javulnak, akkor derül ki, hogy irreparibilis veseelváltozással van dolgunk és akkor a beteg kezelése szempontjából legföljebb palliativ beavatkozásról lehet szó.

Az állandó katheterrel való kezelést a betegek rendszerint jól tűrik. Ha valakinél gyakori mellékhere-gyulladás lép fel, úgy meg lehet csinálni a vasektomiát, melyet sok esetben végeztünk egyrészt ezen okból, másrészt újabban egyes szerzők által megint ajánlott műtétként, veseinsufficientiás vagy más okból inoperabilis esetekben, melytől egyesek a prostata megkisebbedését látták. Én egy esetben sem láttam a hypertrophia okozta tünetek lényeges megjavulását ezen műtét után azonban mellékheregyulladás elkerülése szempontjából mint kis beavatkozás, célszerűen végezhető. A kétszakaszos műtétet rendszerint nem szoktam végezni, mert azon esetekben, ahol pár héttel az első szakasz utáni második szakasz végezhető, ott akár a veseinsufficientia akár az infectio megjavításának szempontjából ugyenezen célt az állandó katheterrel is elérhetjük és nem kell kétszer operálni, ami a betegnek egyáltalán nem közömbös; ott pedig, ahol csak hónapokig alkalmazott hólyagsipoly által válik lehetővé, hogy a betegnél a második műtétet, a prostatektomiát elvégezhessük, ott azok a műtéti technikai könnyebbségek, melyeket leírnak és amelyeket az előbbi esetekben lehet is alkalmazni, t. i. az első szakasz sebének egyszerűen laminariával való kitágítása, a seb újabb véres tágításának szükségtelensége, már nem alkalmazhatók, s ezen esetekben a hashártya feltolása, a hasfalhoz odanőtt hólyagszélek felszabadítása, a sebszélek felfrissítése és így a műtéti terület kellő feltárása olyan nehézségekkel járnak, melyek lényegesen súlyosabbá teszik azt mint amilyen az egyszakaszos műtét. Különösen tapasztalhattam ezt olyan esetekben, ahol a máshol végzett hólyagsipolyozás és Pedzer-katheter alkalmazása miatt lett a II. műtét ideje különböző okok miatt 10–14 hónapig is kitolódott s hol a perivesicalis összenövések miatt a hólyagseb feltárásánál a hashártya többszöri beszakadása következtében igen nagy műtéti nehézségekkel állottam szemben. Ezek miatt kétszakaszos műtétet nem végzünk, csak kivételesen és olyan esetekben, ahol az állandó katheterrel a veseinsufficientiás betegnél kellő eredményt elérni nem tudunk, vagy azért mert a beteg a kathetert rosszul tűri, vagy pedig azért mert ezen módon a drainezéssel az elért eredmény nem tökéletes. Ilyenkor én is hólyagsipolyt szoktam készíteni, amely állandóan megmarad akkor, ha a beteg állapota nem javul meg annyira, hogy a prostatektomia elvégezhető, vagy pedig mint első műtéti szakasz tekintendő.

A műtéti indicatiók kiszélesítésére törekszünk, ami nem is csodálható, ha az ember azokat a szép eredményeket látja, melyeket radicalis műtéttel elérni lehet, vagy azt a sok kínlódást szemügyre veszi, amelyet egy állandó hólyagsipollyal élő, különösen szegényebb sorsú beteg elszenved. A vesék anatomiai épsége nem föltétlenül szükséges ahhoz, hogy a műtét végezhető legyen, illetőleg végezhető a műtét olyankor is, midőn már a hólyagbeli pangásból retrograd úton kifejlődött bizonyos előrehaladásban levő vesemedence- és kehelytágulás, valamint parenchymasorvadás áll fenn. Egy esetemben, midőn veseinsufficientia miatti hónapokig tartó előkezelés volt szükséges, a beteget megoperáltam, az meggyógyult, haza is ment. Félév mulva azonban tonsillitis phlegmonosából származó sepsis következtében elpusztult. A boncolásnál kiderült, hogy mindkét vesében tágult medence, tágult kelyhek és elég előrehaladt parenchymasorvadás volt, anélkül, hogy az életben vesepanaszai lettek volna. Műtétet végzünk olyan esetekben is, midőn a vér fagypontja 0,59–0,60 és a restnitrogen 0,50–0,60 mg-%, ha a beteg általános állapota és közérzete kielégítő. Ezen szempontból két egymásután operált esetem nagyon érdekes jelenségeket mutat. Az egyik esetben egy 70 éves férfi, kinek 1500 cm^3 residualis vizelete, nagy szomjúságérzése, torokszárazsága, hányási ingere és teljes étvágytalansága volt, naponta 2800–3500 cm^3-t vizelt s abban az indigokarmin 30 perc múlva sem jelent meg. A hígítási és concentratiós próbában: a hígításnál 1006 fajsúlyú, a concentrálásnál 1008 fajsúlyú vizeletet produkált. Állandó kathetert helyeztünk be, mire szomjúságérzése lassankint megszűnt, étvágya megjavult, közérzete is javult, azonban kéthónapi állandó katheterkezelés után is a vérfagypont 0,60, a restnitrogen 0,96 mg-% volt. Ekkor helybeli érzéstelenítésben magas hólyagmetszést és Pedzer-katheter behelyezését végeztük, abból a célból, hogy talán a vese működését ezáltal meg tudjuk javítani. Ezen első műtét után, 3 hónap mulva, vagyis a beteg kórházban való tartózkodásának és kezelésének ötödik hónapjában, mikor a beteg teljesen jó közérzet mellett sürgette a radicalis műtétet, hogy a sipolytól megszabaduljon, újabb functionalis vizsgálatot végeztünk és akkor kiderült, hogy az indigokarmin 10 perc mulva halványzöld, 20 perc mulva halványkék és ilyen marad 30 perc mulva is, a hígítási és concentratiós próbánál a fajsúly: 1008–1011. A vérfagypont 0,61 és a restnitrogen 0,76 mg-%, vérnyomás 80–140 mm Riva-Rocci szerint. Ezen állapotban a sipoly körülmetszése, az odanőtt hólyagfalak felszabadítása és a prostata teljes feltárása után elvégeztük a prostatektomiát, melyet a beteg nagyon jól elviselt és három héttel a műtét után gyógyultan távozott, midőn a vérfagypont 0,59 és restnitrogén 0,76 mg-% volt.

Ugyanekkor operáltunk egy másik beteget. Ez 73 éves férfi volt, kinél typikus veseinsufficientiás tünetek és 650 cm^3 residualis vizelet volt. A vizelet napi mennyisége 2000–2600 cm^3. Indigokarminra 30 perc mulva semmi elszíneződés. Hígítás, illetve koncentrálásnál 1008 marad a fajsúly. Állandó katheter behelyezése 2 hónapig. Ekkor vizsgálva a beteget, indigokarminra 20 perc mulva halványzöld elszíneződés, hígítás és koncentrálásnál a fajsúly: 1007–1010, vérnyomás 50/mm Riva-Rocci szerint. Ekkor a beteg már kevesebbet szomjazik, étvágya javult, valamint a közérzete is, vizelet napi mennyisége 2100–2300 cm^3. A vese állapotának további megjavítása végett hólyagsipolyt készítettünk; 2 hónappal ezen műtét után a beteg közérzete lényegesen megjavult, az indigokarmin 20 perc mulva halványzöld, vérfagypont 0,59. Rn. 0,53 mg-%. Második műtét: a hólyagseb teljes felfrissítése, miközben a hashártya is beszakad, összevarrjuk, almányi, 100 g súlyú prostatagöb eltávolítása. Utolsóelőtti napon 37,5-ig felmenő lázak, különben teljesen láztalan lefolyás mellett ötödik napon zavart sensorium, finom rángások az egész testre kiterjedőleg, vizelet napi mennyisége 1000 cm^3, beteg aluszékony, a vérfagypont 0,72, Rn. 277 mg-%. A következő napon a vizelet napi mennyisége 300 cm^3, a beteg eszméletlen, egy héttel a műtét után meghalt. Sectio. Kórbonctani lelet: A prostata helyén tenyérnyi, símafalú sebüreg, melynek hátsó falára rámetszve körülbelül 1/2 cm vastag prostataszövetet találunk, melyen több kerek, borsnagyságú concrementum fekszik. Mindkét vesemedence és ureter rendkívüli mértékben ki van tágulva. A vesék feltűnően kicsinyek és sorvadtak. A metszési lapon a kéreg és velőállomány együttvéve nem vastagabb 1 1/2 cm-nél. A pyramisok rajzolata teljesen elmosódott. A veseállomány színe szürkéssárga, kissé viaszfényű. A vese felületét számos különböző nagyságú, a környező veseszövetnél világosabb színű, egyenetlen dudoros, a veseszövetből kiálló kiemelkedés teszi egyenetlenné, amely dudorok elszórtan feküsznek a vese felületén (veseszövetregeneratio). Mindkét tüdőben bronchopneumoniás gócok.

Ezen esetek mutatják azt, hogy kétségtelen súlyos veseelváltozás és nem kielégítő vesefunctio mellett a műtétet a beteg kibírhatja, ha az síma lefolyású, azonban az ilyen gyenge ellenállású szervezet és labilis veseműködés mellett akármilyen kis complicatio, mint a második esetben kis bronchopneumoniás gócok, melyeket egy jó szervezet könnyen leküzdhetett volna, elegendő volt a labilis veseműködés felborítására és uraemia bekövetkezésére. Adott esetben tehát nagyon nehéz megszabni azt a határt, hogy ilyen nem egészen intakt vesék mellett meddig lehet operálni. Kétségtelen, hogy a jó közérzet, jó erőbeli állapot és az az általánosan tett jó benyomás, melyet egy tapasztalt orvosra a beteg tesz, lényegesen hozzájárulnak ahhoz, hogy a műtéti indicatiót felállítsuk-e vagy sem. A functionalis vizsgálatok eredményei, különösen a vér fagypontjának meghatározása, elég megbízható módon tájékoztatnak bennünket a vesék állapotáról s például 0,60–0,61 vérfagypontsüllyedésen túl radicalis műtétet már nem lehet végezni.

Egy fontos indicatiója a műtétnek az a jelenség, hogy a megnagyobbodott prostatában feltűnően tömött gócot tapintunk, vagyis carcinomára van gyanunk. Operált eseteink közül 15 esetben találtunk a kivett prostatában szövettanilag megállapított carcinomát. Ezek a műtétet valamennyien jól kiállották. Volt még egy pár esetben a műtét előtt tömött göb tapintható a prostatában, melyek azonban fibroadenomáknak bizonyultak.

Öt olyan esetem is volt, hol a műtét előtti cystoskopos vizsgálatnál a bedomborodó prostatán lepedékes fekélyes területet láttunk s el voltunk rá készülve, hogy carcinomát fogunk a műtétnél találni; ezen esetekben azonban a fekély az állandó katheter okozta decubitusnak bizonyult. Ilyen eseteket azután a hólyag felé bedomborodó (intravesicalis) hypertrophiáknál, később cystoskopiáknál többször is láttunk.

485 operált esetből meghalt 39. A halálok 14 esetben bronchopneumonia; ezek közül négy narkotizálva volt. Ezek még első eseteim közül valók voltak, midőn még a

műtét végrehajtásakor általános narkosist alkalmaztunk. Tüdőembolia volt hat esetben. Ezek közül az egyik esetben a nyolcadik napon lépett fel tüdőembolia, majd a beteg állapota megjavult, de a 25. napon egy újabb embolia halálát okozta. Uraemia volt négy esetben. Olyan határesetek voltak ezek, ahol a műtéti indicatio felállítása nagyon kétséges volt. Mind a négy esetben kis, tüdőcomplicatio okozta a labilis egyensúly felborítását. Szívgyengeség volt egy esetben, midőn a műtét előtti napon a beteg erős hólyagvérzést kapott s szívgyengeség tünetei mellett csak a 16. napon halt meg. Sepsis volt két esetben. Apoplexia két esetben. Pericystitis egy esetben, midőn a genysüllyedés újra és újra meg lett nyitva, de a beteg a 76. napon meghalt. Pyelonephritis acuta négy esetben. Thrombosis az art. pulmonalisban egy esetben. A nagyon sápadt beteg a műtétet nagyon jól kiállotta, de a 17. napon hirtelen meghalt. Boncolásnál az art. pulmonalisan egy nagy thrombus feküdt; a kórboncnok véleménye szerint ez a thrombus már régebben ott lehetett a tüdőütőérben és utóbb nőtt annyira, hogy a beteg halálát okozta. Pyaemia egy esetben. Pneumonia és pyothorax egy esetben. Paralytikus ileus és sterkoraemia egy esetben. Peritonitis egy esetben, ahol a kezdő műtő nem vette észre, hogy a műtétnél a hashártya megsérült.

A műtéti halálozásból származó következtetéseknél számba kell venni azt, hogy ki operál és milyen eseteket operálunk. Helytelen volna ezáltal befolyásoltatni magunkat a műtéti indicatiók felállításában, mert ha valaki csak a statistikáját akarja megjavítani, nem kell mást tennie, mint jól kiválogatnia a jó eseteket s mindent saját magának megoperálni. Igen helyes törekvés a műtéti indicatiók lehető kiterjesztése és itt nagyon is akadnak olyan betegek, akiknél a magas kor, a törődött testi állapot, inficiált húgyutak és bizonyos fokú veseinsufficientia mellett mégis úgy döntünk, hogy a betegnek több kilátást nyujt a műtét, mellyel legalább az akkori állapotát conserválhatjuk s szerencsés kimenetel esetén mindenképen jobb viszonyok közé helyezzük, mint amilyenben a conservativ kezelés dacára eddig volt s amely kezeléssel ilyen rossz állapotba jutott. Ezen határon levő esetek közül vesztettem el én is négy esetet, de viszont több esetben sikerült a beteget eredményesen megoperálni ilyen kétséges esetben. A másik tényező a műtő személye. Egy klinikán, ahol a fiatal generációnak is kell operálni, természetesen nem lehetnek olyan műtéti eredmények, mintha csak egy tapasztalt műtő végzi a műtéteket. Hogy ez így van, az kiderül onnan, hogy az 1921-i közleményemben, az utolsó 100 esetemben, melyeket nagyrészt magam operáltam, 5% volt a mortalitás, míg a mostani halálozási százalék 8,09%-ra emelkedett.

Eseteim egy részét - az első eseteket - általános narkosisban operáltam, majd egy sorozat műtétet lumbalis anaesthesiában végeztem, végre rátértem a helyi érzéketlenítésre. Az utolsó 340 műtétet már epiduralis anaesthesiában végeztük. Technikája a következő: a beteget felhúzott térdekkel, jobb oldalára fektetjük és kitapintjuk a két cornea sacraliát. Ezek között és alattuk egy cm-re vékony túvel beszúrunk a keresztcsont hossztengelye irányában, a tű hátsó végét kissé megemelve, midőn bejutunk a canalis sacralisba. Most a tű végét 4–6 cm-re előretoljuk, anélkül, hogy a durazsákot elérnők s befecskendezünk lassú nyomással 25 cm^3 1%-os novocain-adrenalin oldatot. Ezen módon érzéketlenítve lett a gát, a húgycső, a prostata s a hólyag. Most a beteget hanyatt fektetve a magas hólyagmetszés céljából a megfelelő mellső hasfalat érzéketlenítjük 10–20 cm^3 1%-os novocain-adrenalin oldat befecskendezése által. Tíz percig várva, a beteg fájdalommentesen operálható. Ezen eljárás nagyon jól bevált s mindenkinek nagyon ajánlom, mert általa veszélytelenül és fájdalommentesen lehet a betegeket operálni.

A hólyag megnyitása és a húgycső belső nyílásának feltárása után, annak nyálkahártyáját éles és erre a célra készült bárdalakú és oldalt hajlított késsel bemetsszük annyira, hogy a prostata szövetébe jussunk. A váló réteget megtalálva, a prostatát ujjal kihámozzuk, miközben egy segéd a végbélbe vezetett ujjával jelzi a végbél falának az üregtől való távolságát.

A sebüreget a legtöbb esetben tamponáljuk, amely tampon különösen subvesicalis prostatáknál, midőn a sphinkter gyűrűjén belül dolgozunk és ezen át hámozzuk ki a prostatát, igen jól elhelyezhető; vele a vérzés mindig biztosan csillapítható. Arra nem volt eset, hogy a helyesen alkalmazott tampon az üregből kilökődjék. Intravesicalis kisebbfokú hypertrophiáknál, ahol a kihámozás után a műtéti seb alig vérzett, egypár esetben sem tampont, sem draincsövet a hólyagba nem alkalmazva, primaer hólyagvarratot végeztem. Ezek azonban kivételek. Egy pár esetben a hólyagseb néhány nap mulva feltört és a gyógytartam semmivel sem volt rövidebb, mint a tamponált esetekben. Három esetben az öt napig behelyezett tampon eltávolítása után olyan erős vérzés lépett fel, hogy a sebet teljesen feltárni és a sebüreget feszesen tamponálni kellett.

A nyálkahártya átmetszésénél egyes ütőerek sérülhetnek meg; ezek közül a nagyobbakat ércsipővel lefogva, hosszú selyemfonállal le szoktam kötni és a selyemfonál végét a hólyagból kilógatva, az pár nap mulva magától leesik és eltávolítható. Magában a prostata üregében, ha helyes rétegben dolgozunk, csak kisebb vivőerek nyílnak meg, ezen vérzés pedig tamponálással mindig biztosan csillapítható. Nagy megnyugvás az, ha az ember a beteget jól ellátja s nincs kitéve annak, amint azt egy pár kísérletképen végzett esetemben láttam, – ahol tampont nem alkalmaztam –, hogy egy pár órával a műtét után az erős vérzés miatt a sebet fel kellett tárni és a tamponálást elvégezni. A tampon alkalmazása azért is jó, mert inficiált hólyag esetében a friss sebüreget, melyben azáltal, hogy sok vivőér nyilt meg, az infectiosus anyag felszívódására bőven nyílik alkalom, teljesen megvédi és így a felszívódásból származó lázas jelenségek teljesen elmaradnak. Ezen feszesen alkalmazott tampont benn szoktam hagyni öt napig, ugyanannyi ideig, mint a hólyagbeli draincsövet, midőn az könnyen eltávolítható. A műtét előtt alkalmazott és a húgycsőn át bevezetett állandó katheter a műtét után is benn marad, mert ezen és a hólyagdraincsövön át a hólyag igen jól átöblíthető; öt nap után, a tampon és a hólyagdraincső eltávolítása után, már nem vagyunk kitéve annak, hogy ekkor vezetve be a kathetert, esetleg a prostata sebüregében annak hegye valahol megakad, a friss sebüreget felvérzi, esetleg inficiálja. A tampon alkalmazásával időbelileg sem nyújtjuk ki a gyógyulás időtartamát, mert sok esetben öt nap mulva a tampont eltávolítva, 12 nap mulva már a hólyagseb annyira összetapadt, hogy az állandó katheter is eltávolítható és a beteg spontán jól vizel. Inficiált esetekben a gyógytartam persze hosszabb ideig tart, úgyhogy az átlagos gyógyulási idő, mikor a katheter eltávolítható és a beteg spontán vizel, átlagban három hét szokott lenni.

A hólyagon ejtett sebzésnél arra törekszünk, hogy a praevesicalis laza kötőszövetet, a hashártya letolása alkalmával ne bolygassuk meg. A hólyagsebzést minél közelebb a vertexhez tegyük meg, úgyhogy a hólyag megnyitása közel a vertexhez történjen. Ezzel nemcsak azt érjük el, hogy a hólyagseb sipoly nélkül meggyógyul (sipolyos esetünk egyetlenegy sem volt), hanem a pericystitis fellépését is lehetőség szerint elkerüljük, különösen, ha arra vigyázunk, hogy a hasfali seb csak akkor záródjon, mikor a praevesicalis ürben váladékképződés már nincs.

Öt esetben a prostata hypertrophia mellett mogyorónyi-kisalmányi diverticulumzsák is volt a hólyagon, melyeket a prostatektomia után a hólyagfal resectiója útján teljesen kiirtottunk s a hólyagfalat e helyen ismét összevarrtuk; itt természetesen nagy darabon le kellett tolni, illetve resecálni kellett a hashártyát a hólyagfalról s utána a perivesicalis ürt szélesen tamponálva nyitva tartani. Ilyen esetekben, valamint olyankor, mikor nagyobb kő vagy beletört katheterdarab is volt a hólyagban s súlyos cystitis is volt jelen, a gyógytartam is valamivel hosszabb volt.

A pericystitis egyike a legsúlyosabb complicatióknak, melyeknél sokszor a különböző helyekre történő genysüllyedésekkel nagyon nehezen lehet elbánni. Egy esetet így elvesztettünk a műtét utáni 76. napon, ahol nemcsak a hólyag körül, de a medencecsont mentén, a csonthártya alatt és az adduktorizmok között is találtunk a boncolásnál genyjáratokat.

A herelob a gyógyulás második hetétől kezdve szokott fellépni, mikor még az állandó katheter benn van, különösen erős urethritisekkel járó esetekben. Naponta kathetercsere és az urethra kiöblítése által még leginkább megelőzhető. Azonban voltak egyes esetek, ahol már a katheter eltávolítása után kapott a beteg epididymitist, ahol fel kellett venni, hogy a lobos prostatagöb kihámozásakor valószínűleg megszakadt a vas deferens s így a sebüregből, ezen át történt a mellékhere fertőzése.

Pár héttel a műtét után hólyagtükrözést végezve, azt látjuk, különösen subvesicalis hypertrophiáknál, hogy a sphinkter területe tátongó és az eszközt kijebb húzva, a prostata helyén fekvő egy kisebb előhólyagba jutunk, amely szintén hámmal van borítva. Ilyenkor a hólyag homokóra alakú, fenn van a normalis nagy hólyag, aztán van egy miederszerű befűződés – ez a tátongó sphinkter területe –, majd lejebb bejutunk a kihámozott prostata helyén fekvő ú. n. előhólyagba, amely a musc. sphincter ext. (musc. compressor urethrae)-ig terjed. Úgyhogy ezen esetekben kétségtelen, hogy a hólyag zárását a külső izom végzi, mert ebben a belső tátongó záró izomnak semmi szerepe nincsen. Egy esetemben, ahol egy máshol prostatektomizált betegnél hólyagkő miatt magas hólyagmetszést végeztem, ezt élőben is jól constatálhattam, midőn mogyorónyi, kis kő feküdt az előhólyagban és egy nagy diónyi kő feküdt a nagy hólyagban, – a sphinkter területe kis ujjat befogadó, tágulásra és összehúzódásra nem képes, merev gyűrűt alkotott.

Egyes esetekben azt láttuk, hogy pár hónappal a teljes gyógyulás után a betegek kínzó és rendkívül gyakori vizelési ingerek miatt kerestek fel. Cystoskoppal megállapíthattam, hogy az orificium internum táján, azon a helyen, ahol a tátongó sphinkter fekszik, piszkos-szürkés egyik vagy mindkét oldalra lokalizálódó terület van. Ezen esetekben úgy jártam el, hogy a Young-féle idegen test fogóval, cystoskopos beállítás mellett, ezen cafatos nyálkahártyát megfogtam és eltávolítottam, azon esetben pedig, amikor a vérzés miatt ilyen módon az eltávolítás nem volt keresztülvihető, egy közönséges, hosszú Volkmann-kanállal bementem a húgycsövön át a hólyagba és a cystoskopon át előzetesen megállapított területekről az elhalt szövetcafatokat lekapartam. Az eltávolított cafatok ujjal érezhetőleg inkrustált, nekrobiotikus nyálkahártyarészek voltak, melyek olyan esetekben keletkezhettek, midőn nagy subvesicalis és intravesicalis prostatahypertrophia eseteiben a hólyag felé bedomborodó nyálkahártyát nagyobb darabon leválasztva, az lassanként elhalt, majd inkrustálódott és a betegnek hónapokon át kellemetlen vizelési zavarokat okozott. Ilyen lekaparás után minden esetben elmultak a vizelési ingerek és a betegek teljesen rendbejöttek.

18 esetben a vizsgálatnál kicsi sorvadt prostatát találtunk, amely súlyos functionalis zavarokat okozott a hólyagban, melyek közül egyes esetekben a prostatának vagy egyik lebenye vagy felső része volt hypertrophisálva, úgyhogy atrophia és hypertrophia együtt fordultak elő. Ilyen esetekben a végbélvizsgálatnál a normalisnál kisebb, tömött, hegyes prostatát találtunk, míg cystoskopos vizsgálatnál az intravesicalis hypertrophiás bedomborodást lehetett észlelni. Ilyen esetekben gyakran túltelt, distendált hólyaggal kapjuk a betegeket. Egy pár esetben ezek közül cystoskopos vizsgálatnál feltűnő volt, hogy az egész trigonum erősebben fölemelt, bedomborodó volt, felső szélén erős vaskos nyálkahártyaredővel (Mercier-redő) és mögötte retroprostatikus recessussal. Ilyenkor a bedomborodás okául az erősen megnagyobbodott és lobos ondóhólyagot találtam, amely a lobos prostatával össze volt nőve, amelyet ilyenkor a prostata eltávolítására készült sebből resecáltam. Ezen atrophiáknál a műtét technikailag igen nehéz, mert a nyálkahártya átmetszése után válóréteget nem találunk, hanem az orificium internumot körülmetszve legcélszerűbb a heges prostatadarabokat élesen ollóval és késsel eltávolítani. Ilyenkor egyes esetekben a heges részek eltávolításával egészen a végbél faláig jutunk, vagyis a sebészi toknak nevezett prostatarészt is eltávolítjuk, és mint fentebb említettem, sokszor egyik oldali vagy mindkétoldali ondóhólyag alsó felét is resecálni kell.

Marion carcinomára gyanusnak tart olyan eseteket, ahol a vesicula seminalis tágult és fájdalmas, mert a prostatában fejlődő carcinomás beszűrődés leszorítja az ondóhólyag kivezető útját s retrograd pangás fejlődhet benne. Ilyen esetem nekem is volt, ami műtétileg is beigazolódott, de voltak olyan eseteim is, hol lobos prostatasorvadás volt a vesiculabeli retrograd pangás és a műtét előtt érzett fájdalmas erectiók oka. A heges prostata és a vele szorosan összenőtt ondóhólyag resecálása után a beteg teljesen rendbejött. Vastag nyálkahártyaredő eseteiben a nyálkahártyából is akkora darabot metszek ki, hogy a redőképződés elsímuljon, illetőleg megszűnjön. A műtéti eredmények ezen atrophiás esetekben nem olyan tökéletesek, mint a hypertrophia után; sokszor láttam 50–200 cm^3 residualis vizelet visszamaradását is. Egy esetem egy 40 éves férfira vonatkozik, kit két liter residualis vizelettel distendált hólyaggal és súlyos veseinsufficientiás állapotban kaptam. A műtétnél a prostata alsó részét hegesnek tapinthattam és emellett egy mogyorónyi, a hólyag felé bedomborodó hypertrophiás rész volt. A műtét magas hólyagmetszés útján símán ment, de már ekkor fel-

tűnt, hogy nem a megszokott vastag hólyagfalat láttam, hanem a hólyag elvékonyodott, nagy petyhüdt tömlőt alkotott. Háromheti gyógytartam után a beteg spontán vizelni tudott ugyan, de 400–500 cm^3 residualis vizelet maradt vissza. Többszörös vizsgálatnál sem lehetett ezen residualis vizelet képződésének más okát kideríteni, mint a detrusor tönkremenése folytán fennálló hólyagatoniát, amely már a műtét előtt konstatálható volt és miután a detrusor nem regenerálódott teljesen, az incomplet retentio később is fennállott.

A hólyagfunctiót nagyon befolyásolja a műtét után a húgycsőszűkület is, amely a prostatahypertrophiával egyidejűleg fennáll. Többször láttam, hogy a szűkület kisfokú zsugorodása már 150–250 cm^3 residualis vizeletet okoz, amely a striktura tágítása után gyorsan megszűnik. Ezen esetek mutatják, hogy az egyszer hypertrophisált detrusor újabb akadályokhoz alkalmazkodni már nem képes, hanem insufficiens lesz, vagyis nem képes az összes vizeletet a hólyagból kinyomni. Ilyenkor persze a húgycsőszűkület gyakrabban tágítandó.

A betegek korát illetőleg megemlíthetem, hogy a legfiatalabb betegem 39 éves volt, typikus prostatahypertrophiával, ki 74 éves atyjával együtt feküdt a klinikán: mindkettőnél prostatektomiát végeztem. A legidősebb két betegem 86 éves volt, mindkettő símán meggyógyult. Ebből látható, hogy a kor egyáltalában nem képez contraindicatiót, ha az egyének szervei olyanok, hogy a műtét sikeres elvégzésére kilátás van.

Összefoglalás

1. Prostata-túltengésnél a záróizmon belül és a nyálkahártya alatt fekvő, az ondódombtól felfelé elhelyezkedő mirigycsoport daganatszerű elfajulásával állunk szemben.

2. A recidiva a műtét alkalmával visszamaradt, kis adenomás göb megnövekedése által jöhet létre.

3. A műtéti indicatio lehető kiterjesztése. Operálhatunk bizonyos anatomiai laesio s bizonyos fokú vesefunctio csökkenés mellett is, midőn sikerült műtét után a vese további pusztulását megakadályozhatjuk.

4. Rendszerint egyszakaszos műtétet kell végezni, helybeli érzéstelenítés mellett, s csak kivételesen kétszakaszost.

5. Subvesicalis túltengésnél jobb mindig tamponálni. Ilyenkor gyógyulás után homokóra alakú hólyag marad vissza tátongó sphinkterrel.

6. Prostata-atrophiánál gyakori a distendált hólyag, midőn a műtéti eredmény a detrusor pusztulása miatt sokszor nem tökéletes.

Kommentár

Az első magyar Urológiai Klinika megalapítója *Illyés Géza* professzor összefoglaló cikket írt a „Prostata-túltengés kezelésének egyes vitás kérdései" címmel az *Orvosi Hetilap* 1925-ös évfolyam 14. számában (75 éve). Pontosságának és teljességre való törekvésének köszönhetően Illyés professzor nemcsak a címben szereplő témát dolgozta fel, hanem a prosztatatúltengés tünettanáról, diagnosztikájáról és gyógykezeléséről ad összefoglaló ismertetést.

Három témakör: a prosztatatúltengés patológiája, diagnosztikája és terápiája összehasonlításával próbálok választ adni az „egykor és ma" kérdésre.

A cikk olvasásakor feltűnő volt, hogy az akkori és mostani *patomorfológiai* ismereteink alapvetően nem különböznek: „Az ondódombtól fölfelé a húgycső nyálkahártyája alatt fekvő megnagyobbodott és megszaporodott mirigycsoportok daganatszerű elfajulásával állunk szemben, míg a normális prosztata laposan összenyomva visszamarad" – írta Illyés professzor. Mai ismereteink szerint is, az eredeti prosztata képezi az adenoma tokját, a perifériás zónát. Ezen belül még megkülönböztetünk centrális és tranzicionális zónát is.

Más a helyzet a *diagnosztika* területén. A mai urológiára jellemző funkcionális szemlélet Illyés professzor cikkéből is tükröződik, hisz a beteg vizelési panaszai, a prosztata tapintási lelete (nagysága) mellett hangsúlyozza a vese- és hólyagműködés ismeretének fontosságát. Ma azonban más módszereket alkalmazunk mindezek megállapítására. A reziduális vizelet katéterrel történő mérése helyett a noninvazív módszerrel, szonográfiával pontosan meg tudjuk állapítani a visszamaradó vizelet mennyiségét. A hólyag működését, a vizelet ürítését urodinámiás vizsgálattal ellenőrizzük. Preoperatív katéterezést ma már csak teljes vizeletelakadás esetén alkalmazunk. A vese funkcióját Illyés professzorék még „indigokarmin"-kiválasztásával, hígításos és koncentrációs próbákkal, valamint a „vérfagypont" és a „vérbeli restnitrogén" meghatározásával vizsgálták. Ma a vesék ultrahangvizsgálatával, esetleg intravénás urográfiával, a szérumkreatinin és a karbamid nitrogén meghatározásával kapunk pontos felvilágosítást a vesék morfológiájáról és funkcionális állapotáról.

A legnagyobb különbséget a *terápiás* beavatkozások módszereiben és eredményeiben találjuk. Illyés professzor idejében a transvesicalis prostatectomia (egy- vagy kétszakaszos) a prosztatatúltengés gyógyításának egyetlen lehetősége volt. Palliatív kezelésként még a katéterezést, állandó katéter, illetve subrapubicus Pezzer-katéter behelyezést alkalmazták. Ma kuratív megoldásként az esetek 80–85%-ában az endoszkópos adenoma-eltávolítást (TUR-t, transurethralis resectiót) alkalmazzuk és csak a nagy adenomák (50–60 g felett) eltávolítását végezzük nyílt műtéttel. A különböző palliatív módszerek és gyógyszeres kezelés számos lehetőséget kínálnak a BPH korai stádiumában. Itt csak néhány felsorolására vállalkozhatunk, gyógyszerek: $alfa_1$-blokkolók a vizelési panaszokat, a gyakori és nehéz vizelést látványosan csökkentik. Az 5 alfareduktáz-inhibitorok adásával az adenoma nagyságának csökkenését, illetve a szubjektív panaszok mérséklését kívánjuk elérni. Egyéb módszerek: lézer alkalmazása, termoterápia, kriokausztika, ballonos tágítás stb. találhatók a palliatív lehetőségek repertoárjában.

A mortalitás 75 éve még 5–8% volt, ma ez az érték ezrelékekkel mérhető (ok: műtéti technika változása, antibiotikumok alkalmazása, aneszteziológia fejlődése stb.).

Érdemes még megjegyezni, hogy az újravaló törekvés meghatározó volt Illyés professzor vezette klinikán: a narkózisról áttértek a lumbális, majd a helyi érzéstelenítésre és végül a cikkben szereplő 485 prosztataműtét közül 340-et epidurális (!) anesztéziában végeztek. Ezek már mai szemmel is modern módszereknek számítanak.

Összefoglalva (a BPH gyógyításában) az elmúlt 75 évben elsősorban a diagnosztikus és terápiás módszerekben, valamint eredményekben következett be vitathatatlanul látványos fejlődés és javulás a „prostatahypertrophia" gyógyításában.

Frang Dezső dr.

Anyagcsere-betegségek

Leptin, elhízás és alvási apnoe. Szerkesztőségi közlemény. Marik, P. E. (Washington Hospital Center, DC.) Chest, 2000, *118*, 569.

A testzsírfelesleg az amerikaik 55%-át jellemzi. A 25 feletti BMI (testsúly), illetve a 30 feletti elhízás kedvezőtlenül befolyásolja a légzésfunkciókat, csökken a kilégzési rezerv, a nagymértékű elhízottakon a vitálkapacitás és egyéb volumenek is kisebbek. Nagyobb munkát igényel a légzés a mellkasmerevség, a magas rekeszállás, a légúti ellenállás nagyobb volta és a megnövekedett széndioxid-mennyiség eltávolítása miatt. A súlyosan elhízottak többnyire hypoxaemiásak, szélesebb alveoloarteriás oxigénkülönbség jellemzi őket és hajlamosak trombózisra.

Az obstruktív alvási apnoe a nem túlsúlyos népesség 1–5%-ában, az obesek felénél áll fenn.

Az elhízás okai sokfélék: a túlevés, a kevés mozgás, a testtömeghez képest alacsony alapanyagcsere, a hajlam a szénhidrát-égetésre és talán az inzulin iránti fokozott érzékenység. Az „obesitas elleni hormon", a leptin, a fehér zsírszövetben termelődik, vérszintje arányos a testtömeggel. A 167 aminosavból álló hormon szerkezete hasonló, mint a citokineké. A hypothalamus receptorai kötik meg és szabályozó neuropeptidek keletkezését befolyásolja, melyek közül az Y az éhségérzetet fokozza. Ennek a visszaszorítása a szimpatikus rendszer aktiválásával s így fokozott energiafelhasználással jár együtt. A leptin fékezi a hypophysis-mellékvese rendszert, direkt hatása a zsírsejtre a zsírszintézis gátlása, az acetil-CoA karboxiláz aktivitásának csökkentésével.

A legtöbb elhízott személy vérében magas a leptinszint, amely a leptinnel szembeni rezisztenciára utal. Hasonló a helyzet a 2-es típusú diabeteshez, ugyanúgy receptor vagy posztreceptor defekt állhat fenn az obeseken. Az injektált leptin hatására csak a zsírszövet fogy meg, szemben a kalóriabevitel-megszorítással s ráadásul főleg a visceralis zsír tűnik el. Emberen is, dózis-függően, csökken a zsírszövet a szubkután adott leptin hatására.

A leptinhiányos mutáns egereken a légzés tökéletlensége miatt hypercapnia alakul ki, melyet a leptinadás korrigál. Ez vezetett a leptin és az alvási apnoe kapcsolatának felvetésére. A lap 580. oldalától Ip és mtsai cikke arról számol be, hogy az alvási apnoés betegek magas leptinszintje féléves orron keresztüli folyamatos pozitív légúti nyomás-kezeléssel (nCPAP) jelentősen csökken, csökken a hasi zsírtartalom és javul az alvási apnoe.

A nCPAP, akárcsak az exogén leptinagonisták vagy a leptin iránti érzékenységet helyreállító anyagok korrigálhatják a túlsúlyhoz és az alvási apnoéhoz vezető kóros állapotot.

Apor Péter dr.

Belgyógyászat

Centrális diabetes insipidus lymphocytás inffundibuloneurohypophysitis következtében. Hirokazu Imai és mtsai (Third Dept. Int. Med., Akita Univ. Sch. Med. Hondo, Akita City, Akita, Japán): Am. J. Med., 2000, *109*, 497–499.

A lymphocytás infundibuloneurohypophysitist (LINH) 1989-ben japán szerzők írták le. Az alábbiakban közölt 2 esettel együtt az irodalom 23 beteget tart nyilván. Az esetek 2/3 része nő. A centrális diabetes insipidus a hypophysisnyél lymphocytás infiltrációjának következtében alakul ki. A diagnózist MRI-vizsgálattal, egyik esetben a megnagyobbodott submandibularis nyálmirigy szövettani vizsgálatával igazolták. A kórképben csaknem mindig kimutathatók a humán T-lymphocytás leukaemia vírus-1 (HTLV-1) p24 antigén elleni antitestek.

Az 1. beteg 71 éves japán férfi. Submandibularis nyálmirigyének duzzanata 3 hónapja alakult ki. Hozzátartozói fél éve észlelték polydipsiáját. A napi vizelet mennyisége 5–7 l volt, fajsúlya 1002, mely vízmegvonás után alig emelkedett. Leleteiből kiemelhető a HTLV-1 p24 antigén elleni antitest-pozitivitás. Egyéb antitesteket, tumormarkert nem találtak. A We enyhén emelkedett, a tuberkulinpróba pozitív volt.

A stimulációs próbák a hypophysis elülső lebeny hormonok mennyiségét normálisnak jelezték. Az MRI-vizsgálat a hypophysisnyél megvastagodását, a hátsó lebeny megnagyobbodását mutatta, az intenzitás nem változott. A nyálmirigy-biopszia során aktivált T-lymphocytákat figyeltek meg.

A polyuriát 45 μg/nap desmopressinnel rendezték. Egy évvel később a desmopressin-szükséglet 15 μg/hét mennyiségre csökkent.

A 2. beteg 58 éves nő volt, aki hasonló polyuriáról és polydipsiáról számolt be. Alacsony vizeletfajsúlyt, sóinfúzió után is csökkent plazma arginin-vazopresszinszintet észleltek. Hypophysis elülső lebeny eltérést nem találtak. Az MRI-vizsgálat és a HTLV-1 p24 elleni antitest-vizsgálat eredménye az 1. esettel azonos volt. Szisztémás betegségre utaló jelet nem figyeltek meg. A HLA haplotípus mindkét esetben A24 volt.

A szerzők ismertetik a hypophysis lymphocytás infiltrációjával járó kórképeket. Az elülső lebeny beszűrődése terhes nőkön fordul elő, részleges, vagy teljes hypopituitarismust okozva. Centrális diabetes insipidus ritkán fordul elő s jóllehet autoimmun eredet tételezhető fel, autoantitesteket nem tudnak kimutatni. A LINH a hypophysisnyél lymphocytás infiltrációjával járó kórkép, melyet az MRI elterjedése előtt – két esetben – a hypophysisnyélből végzett biopsziával igazoltak. A lymphocytás infiltrációs harmadik típusa a nekrotizáló infundibulohypophysitis, mely rendszerint a mirigy egészének elhalását idézi elő.

A LINH-t kísérheti a nyálmirigyek és a pancreas infiltrációja. Utóbbi klinikailag krónikus pancreatitisben nyilvánul meg. A felsorolt szervek és a hypophysisnyél szimultán infiltrációját a szövetek hasonló szekretoros szerkezete magyarázza.

Holländer Erzsébet dr.

Éjszakai bronchusobstructio. Létezik-e az álom és éberség között interakció? Koehler, U. és mtsai (Med. Poliklinik. Ztr. Inn. Med. Philipps-Univ., Marburg): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 950–953.

A krónikus obstruktív légúti betegségben szenvedők gyakran panaszkodnak ingerlékenységről, teljesítménycsökkenésről, nappali fáradtságról, depresszióról. A kiváltó okok: a légzésfunkció zavara, a hypoxia, az életkor, a társuló betegségek, melyek az alvás regeneráló hatását csökkentik.

Az alvás pihentető hatása az ébrenlét és alvás kölcsönhatásához kapcsoló-

dik. A cirkadián ritmus megbomlása a központi idegrendszer zavarát: fáradtságot, indítékszegénységet, koncentrációgyengeséget, hangulati ingadozást okoz.

Egészséges emberben a non-REM és REM alvási ciklusok az éjszaka során 4–6-szor ismétlődnek. Idős korban a non-REM alvás mély, III. és IV. fázisai rövidülnek, a felületes I. és II. fázisok hosszabbodnak, a szervezet reagáló képessége a külvilági ingerekre beszűkül. Comatosus állapotban külső és belső stimulusra az alvás félbeszakad. Egészségesekben mikrostimulusok az alvás folyamatát rövid időre zavarják s ha ezek gyakran ismétlődnek, az alvás minőségét rontják, nappali fáradtságot okoznak.

Az ébredést zavaró hatások a homeostasist veszélyeztetik, alvás-asszociált apnoét, a központi idegrendszer aktiválásával patológiás állapotot idézhetnek elő. Ébredést zavaró esemény lehet az éjszakai bronchusobstructio. Ébredést okozó köhögés, szapora légzés által kiváltott akut légszomj szintén veszélyes lehet.

Asthma bronchialéban gyakoriak az éjszakai és kora reggeli légzési panaszok. Nagy beteganyagon végzett felmérés szerint ez a betegek 94%-ában fordul elő. Köhögés, légszomj, mellkasi szorítás a betegek 40%-át felébreszti.

Az éjszakai asztmatikus légszomj keletkezésében és a légúti ellenállás cirkadián ritmusának megváltozásában neuroendokrin, immunológiai és gyulladásos tényezők játszanak szerepet. Ezeken kívül exogén okok is okozhatnak bronchospasmust, például a légutak lehűlése szájlégzés következtében, specifikus allergének (toll, lakáspor) éjszakai expozíciója, gastrooesophagealis reflux mikroaspirációval. Utóbbi jelentősége napjainkban megnőtt. Ismert, hogy a tracheobronchialis rendszerbe jutó gyomorsav gyulladást vált ki. Szerepet tulajdonítanak továbbá a n. vagus által közvetített bronchialis simaizomzat-kontrakciót okozó oesophagobronchialis reflex mechanizmusnak is.

Obstruktív tüdőbetegségben a reflux és a légszomj kapcsolatának gyakoriságát 23%-ra becsülik. Az éjszakai asztmás roham és a reflux oki összefüggését azonban még nem bizonyították. Az éjszakai asztmás rohamok keletkezésében a bronchusizomzat tónusváltozása és a gyulladásos folyamatok a legfontosabbak. Az éjszakai bronchospasmus kialakulásában szerepet játszó endogén tényezők: az adrenalin- és noradrenalinszint csökkenése, a bronchusokban mediátor anyagok felszabadulása, fokozott vagustonus, csökkent kortizol-szekréció, megnövekedett hisztamin-koncentráció.

A bronchusobstructio és az alvászavar összefüggéséről kevés EEG-vel végzett vizsgálat áll rendelkezésre. A kapcsolat megítélése többnyire kérdőíves módszerrel történt. Az alvás minőségére a kipihentség érzéséből, az ébredéses epizódok számából következtettek. Az életminőség javulásának, az antiobstruktív kezelés eredményességének vizsgálata többnyire rövid időszakokra vonatkozott.

A légszomj, köhögés tüneteiben megnyilvánuló bronchospasmus a betegek egy részében súlyos, kezelést igénylő állapot, másokat nem ébreszt fel. A különbség magyarázatát az alvás finomabb szerkezetének EEG-vel történő vizsgálatától várják. A bronchusobstructio azonban akkor is zavarja az alvás dinamikáját, ha nem jár ébredéssel.

A centrális ébredési reakció kiváltásában a CO_2, a pH növekedése és a thoracalis nyomás csökkenése valószínűleg fontosabb, mint a hypoxia. A bronchusobstructio súlyossága és a centrális aktiválódás közötti korrelációt az EEG mellett elektrookulo-elektromiográfiával, a mellkas és has légzési kitéréseinek mérésével, az O_2-telítettség, a légzési zörejek, a szívfrekvencia megállapításával vizsgálták.

A légzési zörejek akusztikus regisztrálásával – azoknál a betegeknél is, akik nem ébrednek fel – egyértelműen igazolható a bronchospasmus. A módszer jobb mint az álmából felébredt, vagy felébresztett betegen végzett csúcsáramlásmérés.

Az asthma bronchiale kronoterápiájának célja az éjszakai légszomj megszüntetése inhalatív glükokortikoidokkal, bronchodilatátorokkal. Utóbbiak közül a béta-2-symphathicomimeticumok és a theophyllin mellett a béta-2-agonisták a legfontosabbak. A reflux eredetű éjszakai bronchospasmus kiküszöbölésére protonpumpa-inhibitorokkal célszerű próbálkozni. A savcsökkentő kezelés hatásosságát prospektív vizsgálatok még nem igazolták.

Holländer Erzsébet dr.

Hyperkalaemia ellenére javasolt káliumpótlás. A laboratórium és a gyógyszertár közötti információs rendszer hiányosságából származó orvosi tévedés. Schiff, G. D. és mtsai (Dept. Med., Cook County Hosp., Chicago, Illinois): Am. J. Med., 2000, *109*, 494–497.

A gyógyszerválasztást és az adagot a szer terápiás szintje és egyéb biokémiai paraméterek, például a vese- és májfunkció befolyásolja. A laboratórium és a gyógyszertár szoros együttműködése ellenére a kapcsolatot biztosító információs rendszer gyakran szuboptimális, vagy hiányzik. Kevés kórház és ambulancia rendelkezik számítógépes összeköttetéssel. Laboratóriumi információ nélkül történő K-előírás nem kívánt, akár halálos mellékhatás előidézője lehet.

A szerzők összegyűjtötték a laboratórium komputeréből az 1995-ben mért, 5,3 mEqμ/l, vagy ennél magasabb K-értékeket és az összes K-javallatokat. Külön elemezték azokat a K-recepteket, melyeket a laboratóriumi vizsgálat napján írtak.

Egy év alatt 32 563 esetben javasoltak K-kezelést. Több mint 12 000 receptet úgy írtak, hogy az előző laboratóriumi vizsgálat 3-4 hónappal korábban történt. A szérumkálium szintje ≥5,3 mEqμ/l volt az összes K-terápiában részesült beteg 1,5%-ában. Utóbbiak 85%-ában 3 hónapon belül végeztek laboratóriumi vizsgálatot. 276 esetben a vizsgálat és a kezelési javaslat ugyanazon a napon történt. A K-receptet kiállító orvos nem tudott a vizsgálatról, a beteggel a következő vizsgálatokig nem találkozott, a kóros eredményről nem értesítette.

Összesen 532 betegnek írtak elő K-ot, akiknél a hyperkalaemia megelőzően, vagy frissen igazolódott. Közülük 159 esetben a K-szint meghaladta a 6,0 mEqμ/l értéket, sőt 61 esetben 7,0 mEqμ/l felett volt. Orvosi tévedés mind a régebben, mind a frissen felfedezett hyperkalaemiában előfordult. Az iatrogeniával súlyosbított hyperkalaemia következményei csak biztonságos információs rendszerrel küszöbölhetők ki.

Régóta vita tárgya, hogy mekkora K-szint felett nem ajánlott a K-pótlás. A javaslatnál figyelembe kell venni a veseműködést, a diuretikum adagját és más gyógyszereket. A szerzők a normális K-koncentráció felső határát 5,3 mEqμ/l értékben jelölik meg; e szint felett a K-pótlás nem kívánatos, sőt veszélyes.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

A rekombináns humán idegnövekedési faktor hatásossága és biztonságossága diabeteses polyneuropathiás betegeken. Apfel, S. C. és mtsai (Kennedy Center-401, Albert Einstein Coll. of Med., 1300 Morris Park Ave, Bronx, NY 10461, USA): JAMA, 2000, *284,* 2215–2221.

A diabeteses polyneuropathia okozta számos panasz befolyásolását eddig igen sok gyógyszerrel kísérelték meg, tartós tökéletes javulást azonban eddig egyiktől sem láttak. Ígéretes szernek tűnt a *rekombináns humán idegnövekedési faktor (Nerve Growth Factor – NGF),* amellyel állatkísérletek után kettős fázisú klinikai vizsgálatok is történtek néhány száz diabeteses, illetve HIV-pozitív sensoros neuropathiás betegen közel fél éven át. Az egyik közlemény szerzője a jelen munkacsoport vezetője, a beszámoló 1998-as (*Apfel, S. C. és mtsai:* Neurology, 1998, *51,* 695–702), a másik frissebb keletű, szerzője *McArthur, J. C. és mtsai* (Neurology, 2000, *54,* 1080–1088). Mindkét terápiás kísérlet *szignifikáns javulást mutatott a neuropathiák okozta panaszokat illetően.*

Hiányoztak azonban a hármas fázisú, kettős vak és placeboval kontrollált megfigyelések a kérdés pontosabb megközelítésére. Ezért az USA *84 intézete* vállalkozott arra, hogy a fenti feltételek mellett és nagyon kiterjedt ellenőrző vizsgálatok segítségével megpróbálja eldönteni, hogy az idegnövekedési faktor (NGF) valóban hatásos-e a polyneuropathiás panaszok tartós enyhítését tekintve. Eredetileg 2380 1-es típusú és több éves sensoros polyneuropathiás tüneteket panaszoló beteg kb. fele, *1019 beteg került randomizáltan a 48 hetes terápiás kísérletbe.* A betegek *fele* részesült a rekombináns technikával készült humán idegnövekedési faktor-kezelésben *(0,1* μ/kg, heti háromszor, sc.), a betegek másik fele placeboinjekcióban. A 48 hetes időtartam során különböző (elsősorban a szerre visszavezethető mellékhatások miatt) okok miatt végül is az idegnövekedési faktorral kezelt csoportból *394-en,* a placebot kapottak közül *442-en* fejezték be a terápiás kísérletet. A vizsgálók rendkívül gondos és körültekintő módon próbálták eldönteni, hogy a szer valóban hatásos-e, ez volt a kísérlet elsődleges célja is. A másodlagos cél ugyanennek a bizonyítása volt kvalitatív és kvantitatív mérőeszközök, sensoros tesztek és kérdőívek segítségével, sőt arra is kiterjedt a vizsgálók figyelme, hogy időközben kialakultak-e a polyneuropathiás betegek talpán új fekélyek. Mindezek mellett a mellékhatások jelentkezését is értékelték a közel 1 évig tartó terápiás próbálkozás végén.

A félezres vizsgálati csoportok demográfiai jellemzőiben induláskor minimális fokban tértek el csak egymástól. A szénhidrát-anyagcseréjüket jellemző HbA_{IC} értéke (8,7, ill. 8,8%) arra utalt, hogy diabeteses anyagcseréjük nem volt teljesen rendben.

Ami az idegnövekedési faktor *biztonságosságát* illeti, a megfigyelések során jóval több nemkívánatos hatást regisztráltak, mint a placebocsoportban. Ezek között első helyen az *injekció helyén észlelt fájdalmat* jelezték leggyakoribbnak (67,2%, szemben a placebocsoport 11,6%-ával), de – ha sokkal kisebb arányban is – a *myalgia* és a *perifériás ödéma* is gyakoribb volt az NGF alkalmazása során, mint a placebocsoportban. 22 esetben (4%) az injekciós fájdalom miatt abbahagyták a terápiás kísérletet. Összesen 11 beteg halt meg (7 a placebo- és 4 az NGF-csoportból), a halálokok azonban egyetlen alkalommal sem voltak összefüggésben az adott szerekkel.

Az idegnövekedési faktor *hatásosságát* placebóval összehasonlítva a következő eredményeket találták: a neuropathia *javult 31,5%* vs. 34%, *változatlan maradt 40,7%* vs. 41,2% és *romlott 28%* vs. 24,8%. Az *összesített megítélés* – a betegek saját kérdőíves megítélésének kivételével –, hasonlóképpen azt mutatta, *hogy az idegnövekedést elősegítő faktor a placebokezeléshez viszonyítva nem mutatta az előzetes vizsgálatok alapján várt kedvező hatásokat diabeteses polyneuropathiában.*

Iványi János dr.

Endokrinológia

Graves-betegség. Weetman, A. P. (University of Sheffield Division of Clinical Sciences, Clinical Sciences Centure, Northern General Hospital, Sheffield S5 7AU, Anglia): N. Eng. J. Med., 2000, *343,* 1236–1248.

Ma már egyértelmű, hogy a Graves-betegséget (nálunk legtöbbször Basedow–Graves kórnak hívják, továbbiakban: BG-kór) egy stimulátor IgG antitest okozza, amely a pajzsmirigy (pm.)-folliculussejtek TSH-receptorához kötődik. A BG-kóros ophthalmopathia és dermatopathia pontosan körülhatárolható oka ma még ismeretlen.

BG-kórban és autoimmun hypothyreosisban egyaránt emelkedett a thyreoglobulin, a pm.-peroxidáz és valószínűleg a nátrium-jodid transzporter elleni antitestek koncentrációja a szérumban. Néhány betegen a stimuláló antitestek mellett blokkoló antitestek is megjelennek, amelyek csökkentik a stimuláló effektust, ezért nincs szoros korreláció az antitesttiter és a szérum pm.-hormon-koncentrációk között. A stimulátor antitest nemcsak hiperszekréciót, hanem pm.-hypertophiát és -hyperplasiát is okoz (struma). Gyakori a mirigy lymphocytás infiltrációja: ezek az intrathyreoidealis lymphocyták az antitestek fő forrásai (a csontvelő és a nyirokcsomók mellett).

A TSH-receptor G-proteinhez kapcsolt receptorfamília tagja. A stimuláció mechanizmusa nem ismert. Az antitest a receptor extracelluláris doménjében lévő epitóphoz kötődik, képződése T-sejt-függő. Koncentrációja a szérumban igen alacsony, ezért a meghatározása nehéz. A hyperthyreosist és a strumát azáltal okozza, hogy növeli az intracelluláris cAMP-szintet. Néhány antitest a foszfolipáz A2-t is aktiválja, ezek különösen goitrogének.

BG-kórban a folliculussejtek nemcsak az antigének forrásai, hanem egyúttal a stimuláló antitestek célpontjai is és számos olyan molekulát expresszálnak, amelyek befolyásolják az intrathyreoidealis autoimmunitást. Az infiltráló T-sejtek által termelt gamma-interferon hatására a pm.-folliculussejtek HLA-II molekulákat expresszálnak. Az intrathyreoidealis gyulladásos sejtek más citokineket is termelnek (interleukin-1, tumornecrosis factor-alfa, a gamma-interferon mellett), amelyek adhaesiós molekulák (CD54) és regulátoros molekulák (CD40) expresszióját indukálják (a HLA-II molekulák mellett), melyek viszont a lokális inflammatorikus sejteket aktiválják. A citokinek a folliculussejtet további citokintermelésre késztetik és így segítik fenntartani az autoimmun folyamatokat. A naív T-sejtek (amelyeknek az antigénprezentáló sejtekből kostimulátorra van szüksége) nem válaszolnak az antigénprezentáló pm.-sejtekre, mivel nem rendelkeznek a legfontosabb kostimulátor molekulákkal (CD80 és

CD86), amelyek CD28 segítségével stimulálják a T-sejteket. A BD-kór kezdetén a dendritikus és a B-sejtek CD80 és CD86 molekulákat expresszálnak. Később a pm.-sejtek antigénprezentációja exacerbálja az autoimmun folyamatot. A folliculussejtek más molekulákkal is expresszálnak (CD40, CD54, interleukin 1, 6, 13 és 15, ill. egyéb citokinek), ezek viszont megnövelhetik az antitesttermelést.

Az ophthalmopathiás ödémát és gyulladást a fibroblastok glükózaminoglikánja okozza. Az inkriminált helyeken (szemizmok, retrobulbaris zsírszövet) lymphocytás-macrophagos infiltráció van. A dermatopathiás elváltozások lényege is ehhez hasonló. Az ophthalmopathia autoimmun válasz következtében jön létre, ebben egy vagy több antigén szerepel. Ma a favorizált antigén maga a TSH-receptor, amelyet az orbitalis fibroblastok praeadipocyta-szubpopulációja expresszál. Nem világos, hogy a testben máshol elhelyezkedő praeadipocyták miért nem célpontjai az autoimmun reakciónak. A fibroblast-aktiváció létrejöttében fontos szerepe van a citokineknek. A humorális autoimmunitás ezekben a manifesztációkban másodlagos.

A BG-kór iránti fogékonyságot genetikus, környezeti és endogén tényezők határozzák meg.

Ami a genetikai hátteret illeti, nincs olyan ismert gén, amely szükséges lenne a betegség kifejlődéséhez. Jól ismert asszociációk vannak HLA-allélekkel (például HLA-DR3 stb.) és vannak proktektív HLA-allélek (például HLA-DRB1-0701). A BG-kór a citotoxikus T-lymphocyta 4 antigénjének (CTLA-4) polimorfizmusával társul és ez a társulás a CTLA-4 allélek bizonyos hatását jelentheti az autoreaktív T-sejt funkciójára.

A környezeti és endogén tényezők közül kiemelhető az ösztrogének immunválaszt módosító szerepe, a stressz és a dohányzás. Jódhiányos területeken a jód-szupplementáció válthat ki „jód-Basedow" betegséget, ill. autonómia fennállása esetén jód indukálta hyperthyreosist. A lítiumkezelés leggyakrabban strumát és hypothyreosist okoz, de ritkán – paradox módon – hyperthyreosist is, talán a gyógyszer immunmoduláns hatásai révén.

Szerzett immunodeficiens, antiretrovirális terápiában részesült betegeken írnak le BG-kórt, s ugyanilyen társulás mutatkozik sclerosis multiplex esetén is, ha a beteget T-sejt elleni monoklonális antitesttel kezelték.

A hyperthyreosis szindrómán belül a BG-kór gyakorisága 60–80% – a jódellátottságtól függően. Az éves incidencia 0,5/1000, nőkön 6–10-szer gyakoribb.

A kórkép tünetei ismertek. A laboratóriumi vizsgálatok közül itt csak az emelkedett aminotranszferáz, ferritin és szexhormon kötő globulin értékét említjük. Gyakori a hypercalcuria.

Klinikailag evidens ophthalmopathia kb. 50%-ban fordul elő, a tünetek a hyperthyreosis felléptét megelőzhetik, ill. a betegség fellépése után jelentkeznek csak. A szemtüneteket, azok súlyosságát különböző pontrendszerekkel lehet jellemezni. Dermatopathia csak ritkán van (1-2%), mindig ophthalmopathiával jár együtt.

A BG-kór diagnosztikus algoritmusa jól ismert *(itt most nem részletezzük – Ref.)*. Opththalmopathia és dermatopathia megerősíti a BG-kór diagnózisát. Néha zavart okoz, hogy már korábban göbös strumás betegen jelentkezik a kórkép. Anti-TPO 75%-ban pozitív. A „painless" thyreoiditis által okozott destrukciós mechanizmusú hyperthyreosistól a ^{131}I-felvétel különíti el, amely az előbbiben alacsony, BG-kórban fokozott.

A jelenleg rendelkezésre álló eljárásokkal BG-kórban kb. 80%-ban lehet kimutatni TSH-receptor elleni antitesteket, a legújabb assay-k már akár 99%-ban is adnak pozitív eredményt. A bioassay-k csak a stimuláló antitesteket mérik az intracelluláris cAMP-szint emelkedésével, megbízhatók, de drágák. Ophthalmopathiában a CT, MRI csak akkor indokolt, ha bizonytalanság van az ophthalmopathia oka körül; különösen egyoldali elváltozásnál merül fel e probléma, ilyenkor természetesen igénybe kell venni ezeket a képalkotó eljárásokat. Az extraokuláris izmok relaxációs idejének mérése és az octreotid scan nem tartoznak a rutin eljárások közé és az esetek nagy részében, ha az elváltozás enyhe vagy közepes mértékű nem is szükségesek.

Mivel hatékony kezelésmódok állnak rendelkezésre, a betegség természetes lefolyását nehéz meghatározni. A thyreostaticumokkal kezelt betegek 30–40%-a marad huzamosan euthyreoticus a gyógyszeres kezelés felfüggesztése után is, közöttük az autoimmun hypothyreosis kb. 15%-ban alakul ki. Az ophthalmopathia elég független a pm. működésállapotától, bár az elégtelenül kezelt hyperthyreoticus betegeken általában súlyosabb. A szemtünetek romlását stabilizációs periódus követi, ezután a mérsékelt súlyosságú esetek akár 60%-a is spontán javulást mutat.

BG-kórban ideális (oki) terápia nem áll rendelkezésre. Ami a három kezelésfajta (antithyreoid szer, műtét, radiojód) elterjedését vagy alkalmazásának gyakoriságát illeti, nagyok a földrajzi különbségek: É-Amerikában a radiojódot preferálják, Európában kevésbé. A thyreostaticus kezeléskor (carbimazol vagy propylthiouracil), ill. annak abbahagyása után 30–40%-os remisszióra lehet számítani. Kérdéses, hogy ez spontán remisszió, vagy a thionamidok immunmoduláns hatásának a következménye. Ha a hyperthyreosis recidivál, már permanens remisszióra aligha lehet számítani *(definitív terápia szükséges – Ref.)*. A recidívahajlam nagyobb, ha nagy a struma, ophthalmopathia áll fenn és magas a TSH-receptor elleni antitestek titere. A „block-replacement" terápiás stratégia lényege az, hogy nagy adag thyreostaticumot adunk, akár hypothyreoticussá téve a beteget és tiroxinnal stabilizáljuk az anyagcsere helyzetét – fenntartva az euthyreosist, szupprimálva a TSH-t és ezáltal megakadályozva az antigénkiáramlást. Az eredmények nem egyértelműek.

A thionamidok okozta agranulocytosis gyakorisága kb. 3/10 000 kezelt eset. Gyakran alattomosan fejlődik ki, tünet nélkül, ezért a kiindulási és kezelés közbeni fvs. számot ellenőrizni kell. Ez biztosíthatja, hogy a tünetek jelentkezése előtt észleljék a granulocytopeniát. Az agranulocytosis kezelését a thionamid elhagyása, a hospitalizáció, a széles spektrumú antibiotikum adása jelent. A granulocyta kolóniastimuláló faktor alkalmazása nem járt különösebb előnnyel.

Az USA-ban a radiojódkezelés az elsődleges, főleg a cost-benefitre hivatkozva. Mindenesetre fontos, hogy a radiojódterápia csak terhességben és szoptatások, ill. alacsony jódfelvétel esetén kontraindikált. Az ophthalmopathia romlása gyakran átmeneti és szteroid alkalmazásával jól kivédhető. Terhesség vállalható a radiojódkezelés után legalább 6 hónappal. A szerző 50 éves kor alatt a BG-kór első epizódjánál thionamidot alkalmaz, de 50 év felett, recidív hyperthyreosisnál, pitvarfibrillációnál radiojódot ad, hacsak nincs sebészeti indikáció *(malignitás gyanúja, tracheacompressio – Ref.)*. A standardizált mortalitási ráta a hyperthyreosis bármely formájának radiojódkezelés valamelyest emelkedik, de ez elsődlegesen a hyperthyreosissal és

nem a ^{131}I-kezeléssel kapcsolatos. A teljes rákincidencia radiojódkezelés után változatlan vagy csökkent, de a pm.-rák halálozásának veszélye, ill. egyéb rákbetegség következtében előforduló halálozás aránya mérsékelten emelkedik. Emiatt megfontolandó gyermekek esetén a radiojódkezelés BG-kórban.

A ^{131}I-kezelés fő mellékhatása a hypothyreosis, mely lehet átmeneti vagy permanens. A különböző (és gyakran aprólékos) dózisszámítások hatására a hypothyreosisok gyakorisága nem csökkent, ezért többen fix dózisokat alkalmaznak a kezeléskor (185–555 Mbq ^{131}I). *(Az izotópkezelés előtt alkalmazott thyreostaticumok hatásainak részletezésétől ehelyütt eltekintünk – Ref.)*

Mindenesetre vezérelv, hogy súlyos hyperthyreoticus beteg radiojódkezelése előtt thyreostaticumot kell adni s hogy e tekintetben a methimazol jobb, mint a propylthiouracil (utóbbi fokozott mértékben okoz sugárrezisztenciát).

Thyreoidectomia nagy struma, egyidejűleg fennálló és bizonytalan természetű göb esetén ajánlatos. Műtéti előkészítés: thyreostaticum az euthyreosis eléréséig, majd anorganikus jód társítása.

Terhességi BG-kórban a legalacsonyabb thionamid-dózis szükséges, amely még elég az euthyreosis fenntartásához úgy, hogy a szabad tiroxin szintje a normális felső határa körül legyen. A thyreostaticumhoz tiroxin társítása (kombinált terápia) nem szükséges, sőt káros (nagyobb gátlószerdózis lesz szükséges azoknál, akik tiroxint is kapnak). A propylthiouracil és a methimazol között lényeges különbség nincs a foetalis hypothyreosis veszélyének szempontjából. Az aplasia cutis congenita megjelenése a methimazol-kezeléssel kapcsolatos, bár az asszociáció gyenge. A veszély bizonytalan, de tagadni nem lehet. Ha a szoptató BG-kóros anyát gátlószerrel kezelni kell, akkor az újszülött pajzsmirigyműködése ellenőrzendő. *(A propylthiouracil kisebb koncentrációban választódik ki az anyatejbe, ezért használata a szoptatáskor biztonságosabb – Ref.)*

Mivel a TSH-receptor elleni antitest átmegy a placentán, neonatalis hyperthyreosis jöhet létre, melynek gyakoriságát 1–5%-ra teszik, akkor jelentkezik, ha az ellenanyagtiter az anyai szérumban magas. Ezért a kezelt BG-kóros anyák TSH-receptor elleni antitest titerét az utolsó trimeszterben ajánlatos meghatározni.

A kisfokú és mérsékelt opthalmopathia spontán is javul, a súlyos formájút kezelni kell (szteroid, orbitairradiáció, szükség szerint az orbita decompressiója). Az egyéb kezelésmódok *(gamma-globulin, cyclosporin stb. – Ref.)* helye bizonytalan.

[Ref.: Úgy gondolom, érdemes néhány megjegyzést, ill. kiegészítést tenni. A BG-kór előfordulása a hyperthyreosis szindrómán belül meglehetősen változó: jódszegény területeken 60–65% körüli és a többi hyperthyreosist a göbös strumák: toxikus uni- és multinoduláris elváltozások, pajzsmirigy-autonómiák okozzák, még a jóddal bőven ellátott országokban a BG-kór 90–95%-os gyakoriságú a hyperthyreosisok között. Valóban fontos lenne a TSH-receptor elleni stimuláló antitest kimutatása nagy érzékenységű reakció, elérhető áron, különösen azokban az esetekben, amikor a BG-kór göbös golyvás betegen jelenkezik.

A cikkben közölt diagnosztikus algoritmus nemzetközileg elfogadott, az autentikus magyar klinikai műhelyek is alkalmazzák.

A thyreostaticus kezelés „block-replacement" módszere nem váltotta be az elméleti háttér (immunszuppresszív hatás) alapján táplált reményeket, s miután a methimazol mellékhatásai dózisfüggően jelentkeznek, kérdéses, hogy a bizonytalan benefit alapján érdemes-e kockázatot vállalni. Ezzel kapcsolatban lehet megemlíteni, hogy a Hashizume által közölt (NEJM, 1991, 53, 324.) eredményeket sem tudták széles körben megerősíteni.

A thyreostaticumok mellékhatásairól is lehetett volna többet írni, a kiváló szerzőnek nyilván a terjedelmi korlátok szabtak határt. Az enyhe mellékhatások közül az exanthema, urticaria, arthralgia, láz és átmeneti leucopenia gyakoribbak (1–5%), az íz- és szagérzés zavara, gastrointestinalis tünetek, hypoprothrombinaemia, hypoglycaemia (!), distalis sensoros neuropathia ritkábbak. A súlyos mellékhatások szerencsére ritkák, az agranulocytosis előfordulása 0,2–0,5%. Hepatitist inkább a propylthiouracil okoz, cholestasist pedig a methimazol. Előfordul még vasculitis, SLE-szerű tünetcsoport is, az embryopathiáról az aplasia cutis kapcsán történt említést.

A radiojódkezelés indikációjával kapcsolatban referens hangsúlyozná a poststrumectomiás állapotban recidiváló hyperthyreosisos eseteket, ez konkrétan nem került diszkusszióra. A posztterápiás hypothyreosis minősítése tekintetében (vagyis hogy ez mellékhatás? szövődmény?) megoszlanak a vélemények. A statisztikák egy része ezeket a sikeresen kezeltek közé sorolja, hiszen radiojódkezelés után a hipofunkciós mirigyben a hyperthyreosis recidívája nem következhet be. Ha pedig abból indulunk ki, hogy előbb-utóbb minden BG-kóros beteg hypothyreoticussá válna – ha megérné azt az életkort, amikor ez bekövetkezik, azt is mondhatjuk, hogy a radiojódkezelés ezt az időpontot előrehozza s ebben az értelemben, akkor a hypothyreosis nem tekinthető a ^{131}I-kezelés szövődményének.]

Konrády András dr.

Fül-orr-gégebetegségek

Az akut otitis media kezelése adhézióellenes oligoszachariddal: Randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat. Ukkonen, P. és mtsai (National Public Health Institute, Mannerheimintie 166, 00300 Helsinki, Finnország): Lancet, 2000, *356*, 1398–1402.

Az akut otitis media az egyik leggyakoribb gyerekbetegség. A nyugati országokban gyulladáscsökkentőt használnak kezelésként és kétéves kor alatt az antibiotikus kezelés leggyakoribb oka az akut otitis media. A betegség megelőzése nem könnyű. Profilaktikus antibiotikus kezelés, adenotomia, paracentesis – mindegyik csak korlátozott értékű. A konjugált, heptavalens pneumococcus-vakcina 57%-ban hatékony a Pneumococcus okozta otitis media ellen, de csak 6%-ban hatásos az egyéb akut otitis mediák ellen. A Xylitol mindennapi használata 40%-kal csökkenti az akut otitis gyakoriságát, de nem hat a Streptococcus pneumoniae-fertőzés gyakoriságára.

Nagy az érdeklődés az oligoszacharidok, mint fertőzésellenes szerek iránt. Az oligoszacharidok gátolják a baktériumok kötődését az epithelialis sejtekhez. Kísérletek igazolták a profilaktikus és terápiás hatását E. coli okozta hasmenésben és húgyúti fertőzésben, pneumococcuspneumoniában és Helicobacter pylori okozta gastritisben.

Az orrgaratban perzisztáló S. pneumoniae és Haemophilus influenzae fontos szerepet játszanak az akut otitis

kialakulásában. A baktériumoknak az epithelialis sejtekhez történő adhéziójának a megakadályozása vagy gyengítése, az epitelialis receptorokhoz hasonló struktúrák segítségével, várhatóan csökkenti a baktériumok kötődését és fokozza a mukociliáris működést, s így a baktériumok fiziológiás eltávozását.

Egy anyatejben található pentaszacharid, az NE-1530 gátolja a S. pneumoniae és a H. influenzae kötődését a légúti hámsejtekhez. Az I. fázisú klinikai vizsgálat 1–5 éves gyerekeken igazolta, hogy az NE-1530 jól tolerálható, csak enyhe mellékhatásokat regisztráltak, melyek egyenlő arányban fordultak elő a NE-1530 és a placebocsoportban. A jelen közlemény a klinikai hatékonyságot elemzi.

10–24 hónapos, Helsinkiben élő egészséges gyermekeken próbálták ki a vegyületet, a szülők beleegyezésével. Kizáró okok voltak: az anamnézisben szereplő előzetes fülműtét, pneumococcusvakcináció, a kezelési periódusban szükségessé vált adenotomia, dobhártyatubus-behelyezés, rendszeres orrcsepphasználat, krónikus betegség vagy gyógyszerallergia, más gyógyszerkipróbálásban történő részvétel és várhatóan rossz együttműködési készség.

Kettős vak, placebokontrollált, 90 napon át tartó kísérletet végeztek, orvosi vizsgálat történt a 0., 30., 60., 90. napon, illetve akut betegség esetén soron kívül. Az első vizsgálatkor részletes állapotfelmérés történt, kérdőíves rendszerben, illetve részletes fül-orr-gégészeti és tympanometriás vizsgálat, bakteriológiai leoltás. A hatékonyság egyik mércéje az otitis media kialakulása, a másik a S. pneumoniae, a H. influenzae és a Moraxella catarrhalis leolthatósága volt az orrgaratból. Az NE-1530-ból naponta 8 mg-ot kaptak a gyermekek, naponta kétszer, orrspray formájában. A randomizálást számítógép végezte. A szülők naplót vezettek a tünetekről és a mellékhatásokról.

Az adatok rögzítését részletes statisztikai analízis követte. A demográfiai és egyéb adatok lényegében megegyeztek az NE-1530 és a placebocsoportban. Az NE-1530 csoportban a dohányos szülők aránya nagyobb volt, egyéb rizikófaktorokban különbség nem volt. A beválasztott gyermekek 87%-a befejezte a vizsgálatot. Az NE-1530 csoportban a gyermekek 43%-ának a placebocsoportban 34%-ának volt otitis mediája. Ismétlődő otitisek mindkét csoportban azonos számban voltak. A kezelt csoportban az otitisek aránya nagyobb volt, mint a placebocsoportban.

Az orrgarati váladék elemzése szerint kezdetben a S. pneumoniae aránya kissé magasabb volt a kezelt csoportban, míg a M. catarrhalis és a H. influenzae aránya egyenlő volt a vizsgálat alatt. A mellékhatások vonatkozásában a leggyakoribbak a következők voltak: nátha, álmatlanság, köhögés, láz, étvágytalanság, fáradékonyság. A kutatással összefüggésbe hozható súlyos mellékhatás nem volt.

A baktériumok nyálkahártyához kötődésének megakadályozása, mint terápia, kb. 20 évre tekint vissza. Bár sok *in vitro* és *in vivo* kísérlet történt, a hatásmechanizmus emberben még nem tisztázott. A szerzők eredményei szerint az NE-1530-nak nincs hasznosítható hatása sem az akut otitis kiújulási gyakoriságára, sem a baktériumok orrgarati megtapadására. Lehetséges, hogy a kezdeti magasabb S. pneumoniae arány miatt volt kevéssé sikeres a terápia. Feltételezésük, mely szerint az anyatejben jelen lévő oligoszacharid csökkentheti a fertőzések gyakoriságát, több megfigyelésen alapult. Az anyatejes csecsemőkben kevesebb a fertőzés, mint a tápszeresekben. *In vitro* kísérletekben az oligoszacharidok gátolták a fertőzést. Az anyatej nagy mennyiségben tartalmaz oligoszacharidokat és naponta többször szopó gyermek naponta többször „átmossa" az orrgaratát. A szerzők célja ennek a helyzetnek az imitálása volt. A sikertelenség oka véleményük szerint az volt, hogy a gyermek orrváladéka, különösen náthás gyermek esetén, kimossa az orrból az anyagot. Az orrspray többszöri alkalmazása hatásos lenne, azonban naponta többszöri befúvás nem helyes, koncentráltabb oldatot pedig nem toleráltak jól a gyerekek. Ötvennapos kezelés után az otitisek gyakorisága a kezelt csoportban ugyan csökkent, de a csökkenés nem volt szignifikáns. A szerzők szerint magasabb koncentrációjú, jobban felszívódó gél állagú adhézióellenes anyaggal sikerek érhetők el a későbbi kutatásokban.

Szirmai Ágnes dr.

Kórélettan

Hypernatraemia. Adrogué, H. J. és Madias, N. E. (Department of Medicine, Baylor College of Medicine and Methodist Hospital, and Renal Section, Department of Veterans Affairs Medical Center, Houston, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *342*, 1493–1499.

A szérumnátrium-koncentrációt és így a szérumozmolalitást a víz-homeosztázis kontrollálja a szomjúságérzésen, az arginin-vazopresszinen és a veséken keresztül.

A vízegyensúly felborulása a szérumnátrium-koncentráció abnormalitásában nyilvánul meg. A hypernatraemia, amit a szérumnátrium-koncentráció 145 mmol/l fölé emelkedése jelent, gyakori elektrolitzavar. Mivel a nátrium funkcionálisan impermeábilis oldat, közreműködik a tonicitásban és a víz sejtmembránon keresztüli áramlását eredményezi. Ezért a hypernatraemia mindig hypertoniás hiperozmolalitásra utal és legalábbis átmenetileg, celluláris dehidrációt okoz. Hypernatraemia gyakran alakul ki hospitalizált betegen, mint iatrogén ártalom. A szerzők ebben a cikkben a hypernatraemia kezelését állítják fókuszba, a folyadékegyensúly-zavar korrekciójának mennyiségi megközelítését hangsúlyozva.

A hypernatraemia leggyakoribb oka a vízvesztesség, ami akkor figyelhető meg, ha a szomjúságérzés károsodott, vagy a vízfelvétel korlátozott. Ez figyelhető meg károsodott mentális statusú, intubált betegnél, csecsemőknél és időseknél. A hypernatraemia tünetei a központi idegrendszer diszfunkciójára utalnak és kifejezettebbek, ha a nátriumkoncentráció nagy, vagy gyorsan alakul ki (akár órák alatt).

A csecsemők gyakori szimptómái, beleértve a hyperpnoét és az izomgyengeséget, a jellegzetes magashangú sírás, álmatlanság, letargia, vagy akár kóma. Idős betegeknél kevesebb tünet van, ameddig a szérumnátriumszint nem éri el a 160 mmol/l-t.

Ugyanúgy, mint a gyerekeknél, a rapid nátriumterhelés felnőttben is okozhat konvulziókat és kómát. Minden életkorban az orthostaticus hypotonia és a tachycardia markáns hypovolaemiára utal. A hypernatraemia okozta agyvolumen-csökkenés vascularis rupturákat okozhat (cerebralis, subarachnoidealis vérzés). Az agyvolumen normalizálására egy adaptációs válasz kezdődik el, de ez nem korrigálja a hiperozmolalitást az agyban. Prolongált hiperozmolalitás esetén hypotoniás oldattal történő erélyes kezelés agyödémát okozhat. A hypernatraemiával kapcsolatos mortalitás nagymértékben változó, függ az állapot súlyosságától és a kialakulás gyor-

saságától, ugyanakkor befolyásolja az alapbetegség is.

A hypernatraemia kezelése kétoldalú megközelítést igényel az alapbetegség kezelését és a hypernatraemia korrekcióját. Olyan betegeknél, ahol a hypernatraemia órák alatt alakult ki (például véletlen nátriumtúlterhelés), a gyors korrekció javítja a prognózist a cerebralis ödéma rizikójának növekedése nélkül, mivel az akkumulált elektrolitok gyorsan kivonhatók az agysejtekből. Az ilyen betegekben a szérumnátrium-koncentráció csökkentése óránként 1 mmol/l-lel megfelelő. Lassúbb, óvatosabb csökkentés ajánlott, ha hosszabb ideje, vagy ismeretlen ideje áll fenn a hypernatraemia. Ilyen betegeknél a szérumnátrium-koncentráció csökkentésének maximális sebessége 0,5 mmol/l legyen óránként. Ennek megfelelően a szerzők ajánlata a cél nátriumkoncentráció csökkentésére 10 mmol/l/nap minden hypernatraemiás beteg esetében, kivéve, ha a hypernatraemia órák alatt jött létre. A kezelés célja a szérumnátrium-koncentráció 145 mmol/l-re való csökkentése. Ha hypotoniás folyadékvesztés is van – amely szintén súlyosbítja a hypernatraemiát – azt is figyelembe kell venni. A folyadékbevitel preferált útja az orális alkalmazás vagy a tápszonda, ha ez nem lehetséges, iv. bevitel. Csak hypotoniás oldatok alkalmasak, mint tiszta víz, 5%-os dextróz, 0,2% NaCl (1/4 izotóniás sóoldalt), 0,45%-os NaCl (1/2 izotóniás sóoldat). Minél hypotoniásabb az infúzió, annál alacsonyabb infúziós arány szükséges. A 0,9%-os NaCl (izotóniás sóoldat) alkalmatlan a hypernatraemia kezelésére.

A megfelelő infúzió kiválasztása után kell meghatároznunk annak arányát. Ezt könnyű kiszámítani egy formula alkalmazásával, amely meghatározza azt a szérumnátriumkoncentráció-változást, amelyet 1 liter infúzió alkalmazása esetén érünk el. Szérum-Na^+-változás = az infúzió Na-tartalma–szérum-Na/teljestestvíz + 1.

A szükséges infúzió mennyiségét és arányát a tervezett szérumnátrium-koncentráció határozza meg, amelyet adott időtartam alatt akarunk elérni. (Például: 68 éves férfi egyszerű vízveszteséggel. Szérum-Na 168 mmol/1,5%-os glükózoldatot tervezünk. A teljestestvíz a felmérés alapján 34 liter (0,5×68). A képlet szerint 1 liter 5%-os glükóz a szérumnátrium-koncentrációt 4,8 mmol/l-lel csökkenti. A cél, hogy 24 óra alatt a csökkenés megközelítőleg 10 mmol/l legyen, ezért 2,1 liter 5% glükózoldat szükséges (10/4,8), plusz 1,5 liter az átlagos folyadékveszteség kompenzálódására. A teljes alkalmazandó oldat 3,6 liter 24 óra alatt 150 ml/órás sebességgel.)

Hypotoniás nátrium- és káliumveszteség esetén (például hepaticus encephalopathia esetén alkalmazott laktulóz) hypernatraemia és hypokalaemia alakul ki.

A hypernatraemia korrekciójakor a hypokalaemia korrekcióját is figyelembe kell venni. Szérum-Na-változás = (infúzió Na- + infúzió K-tartalma) – szérum-Na/teljestestvíz + 1.

A szerzők ezt a két formulát alkalmasabbnak tartják a korrekció felmérésére, mint a korábbiakat, különösen, ha hypotoniás folyadékvesztés és/vagy ezzel együtt káliumvesztés áll fenn.

Harsányi Judit dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Antitest-koncentráció és klinikai protektivitás Hib konjugált vakcináció után az Egyesült Királyságban. Health, P. T. és mtsai (Dept. of Child Health and St. George Vaccine Inst., St. George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London, SW17 ORE, Anglia): JAMA, 2000, *284*, 2334–2340.

A Haemophilus influenzae B típussal szemben számos országban vezették a gyermekkori vakcinálási sémába a védőoltást (Hib), 2-3-4 hónapos korban 3 oltással. Egyes esetekben emlékeztető adagot adnak 2 éves korban. Ez utóbbinak alapja az a feltételezés, hogy az immunválasz erre a korra csökken és ez fokozott fogékonysággal jár az ágens invazív fertőzésével szemben. Az aggály azon alapszik, hogy a Hib tok-poliszacharidával, vagy passzív immunizálással elért 0,15 μg/ml Ig-koncentráció csak rövid időre nyújt klinikai védelmet, tartós védelemhez el kell érni az 1,0 μg/ml koncentrációt. Ezt cáfolja az első konjugált vakcinaformával kapcsolatos megfigyelés: ebben a tok-poliszacharidát (poliribozilribitol-foszfát = PRP) diphtheriatoxoidhoz konjugálták (PRP-D). A vakcina 3 dózisa után a csecsemők csak 40%-ában érték el az 1,0 μg/ml szintet, 70%-uknál az Ig-koncentráció csak a 0,15 μg/ml szintet érte el. Ennek ellenére a klinikai protektivitás több mint 90%-os volt. A magyarázat abban van, hogy a protein-konjugátum a T-independens PRP antigént T-dependenssé tette, immunológiai memóriát indukált. Az utóbbi birtokában az ágenssel való találkozás gyors és protektív immunválasz-emelkedést vált ki, az alacsony alapimmunitás-háttér ellenére.

A szerzők széleskörű adatgyűjtést végeztek a vakcinálás klinikai sikertelenségével kapcsolatban, valamint vizsgálták a vakcináltak immunállapotát különböző korcsoportokban. Mindössze 96 valódi vakcinasikertelenséget tudtak megállapítani – 4 368 200 becsült 3 vakcinadózisban részesült csecsemő vonatkozásában, azaz 2,2 pro 100 000 arányban. Az immunválasz szintje kétségtelenül szignifikánsan csökkent egyéves kor után, de hatéves korig magas maradt. Arra a konklúzióra jutnak, hogy bár csökken az ellenanyagszint emlékeztető oltás nélkül, de a klinikai protekció csökkenése minimális és így a kétéves korban adandó emlékeztető vakcinálást nem tartják esszenciálisnak. Az epidemiológiai adatok azt mutatják, hogy például 1988-ban az 5 évnél fiatalabbak között a Hib invazív fertőzések morbiditása 0 volt, szemben a vakcináció előtti kor 31–33-as adatával. Hasonló adatokat nyertek az USA-ban és más országokban is. Hosszabb távon remélhető, hogy csökken a nem vakcinált korosztályok száma, s ezzel a Hib hordozók aránya, valamint csökkent az ágens cirkulálása.

[Ref.: Kétségtelen siker a T-independens tok-poliszacharida antigének proteinkonjugált formáinak (többnyire a tetanustoxoid) protein bevezetése. Ez aránylag könnyű feladat a Hib esetén, hiszen egyedül a „B" típus volt felelős az invazív kórképekért. Nehezebb a helyzet a N. meningitidis vonatkozásában; a konjugált vakcinát a gyermekkori vakcinálási sémába az UK-ban már bevezettek, de ez csak monovalens, a C-poliszacharidát tartalmazza. A B-tok-poliszacharidával (Európában a toktípusok között ez foglalja a 2. helyet) nem tudunk immunizálni és az USA-ban a Y-típus előfordulási aránya már elérte a 26%-ot; átterjedése Európába várható. A Streptococcus pneumoniae >85 toktípusa közül 23 van a nem konjugált vakcinában, a most megjelent konjugáltban csak 7. Bár ez a 7 a leggyakoribb gyermekkorban, tarthatunk attól, hogy más toktípus előretörésére fogunk szelektálni.]

Kétyi Iván dr.

A Bacillus cereus új citotoxinja, mely nekrotizáló enteritist okozhat. Lund és mtsai (Dept. Pharmacol., Microbiol and Food Hyg, Norw. Sch. of Vet., Sci., Oslo, Norvégia): Molec. Microbiol., 2000, *38*, 254–261.

A Bacillus cereus több citotoxint termel; a HBL jelzésű vascularis permeabilitást fokozó aktivitással rendelkezik és folyadékgyülemet vált ki izolált nyúlbélkacsban. A másik, ún. non-haemolyticus enterotoxin (Nhe) hasonló, háromkomponensű, mint a HBL és ez a két citotoxin felelős a cereus-ételmérgezések diarés típusáért. Két másik, egy komponensű citotoxint is leírtak – BceT és egy nem jellemzett –, melyek klinikai jelentősége nem igazolt.

A szerzők egy súlyos ételmérgezéses járványt írtak le, mely három esetben fatálisan végződött és klinikailag nekrotizáló enteritisnek felelt meg. Izolálták a citotoxint (CytK), mely egy 34 kDa protein. Erősen citotoxikus, nekrotizáló és haemolyticus sajátsággal rendelkezik. Számos toxinnal összehasonlítva nem találtak szekvenciahasonlóságot a CytK és más B. cereus citotoxinok, viszont homológiát írtak le a Staphylococcus aureus leukocidinnel, az α és a γ-haemolysinnel, a Clostridium perfringens β-toxinnal és a *B. cereus* haemolysin II-vel.

Úgy vélik, hogy ez a toxin felelős azért a megbetegedésért, mely hasonló, bár nem olyan súlyos, mint amit a *C. perfringens* β-toxinja okoz.

[Ref.: Hazai tapasztalataink nemigen vannak a B. cereus okozta ételmérgezésekről – lehet, hogy valóban ritkák Magyarországon. A kevés ismeret szerint e spórás, ubiquitaer baktériumból nagyobb tömegnek kell lennie az élelmiszerben, hogy klinikai tüneteket váltson ki.

Az utalás a C. perfringens β-toxinra akkor lett volna teljes, ha a szerzők közlik, hogy azt a tripszin lebontja. Súlyos formáit pápuák között észlelték, akik batata „diétán" éltek – mely tripszin-inhibitor – és ünnepi alkalmakkor fogyasztottak csak földkemencékben párolt disznóhúst.]

Kétyi Iván dr.

A szekretált cisztein-proteináz szerepe az A csoportú Streptococcusok szöveti tropizmusában. Svensson, M. D. és mtsai (Dept. of Lab. Med., Lund Univ., Lund, Svédország): Mol. Microbiol., 2000, *38*, 242–253.

Az A-csoportba tartozó Streptococcusok, a Streptococcus pyogenes két primer szöveti támadáspontja a felsőlégutak mucosalis epitheliuma és a bőr epidermise. A S. pyogenes tipizálása döntően a >80 M-típus meghatározásán alapszik és régóta ismert, hogy egyes M-típusok gyakran tenyésznek ki a torokból, viszont igen ritkán impetigoesetekből – és fordítva. Az M-gének *(emm)* felismerése és meghatározásának gyakorlata lehetővé tette a szöveti preferencia megközelítését is. Az *emm* gének 3' vége erősen konzervatív, míg 5' végük igen variábilis szekvenciát mutat. A konzervatív 3' szekvenciájának, mely a gén peptidoglikán helyének kódolója, elemzése alapján 4 *emm* alcsaládot határoztak meg (SF1-SF4). az SF típusok 5 (A-E) mintázatot alkotnak, közülük az A-C elfogadható „légúti típusnak", a D „bőrlaesiók típusa", míg az E nem rendelkezik szöveti specificitással.

Az M-tipizálás, ill. *emm* meghatározások mellett már virulenciafaktorokra is kiterjedt a figyelem, így a pirogén B exotoxinra (SpeB), mely a Streptococcusok által szekretált cisztein-proteináz. Számos adat szól amellett, hogy a SpeB fontos virulenciafaktor.

A szerzők két impetigóból izolált tözsből – M-33 és M-53 típusok – törölték az *spe*B gént, mely az epidermis-károsodás elvesztésével és a törzs szaporodásának gátlásával járt ún. humanizált bőrmodelljükben. A modell lényege, hogy CB-17 *spid* egerek hátoldalába humán újszülött előbőrét ültették be. A gyógyult bőrtranszplantátumot enyhe szkarifikálás után fertőzték. Az előnyös modell megbízható eredményeket adott és egyértelmű volt az összefüggés az erős SpeB aktivitás fenotípusa és a D (bőr), M-típusú mintázat között. A bőrre avirulens *spe*B mutáns is okozott impetigo-szerű klinikai folyamatot, ha a modellhez SpeB-t adtak, vagy ha ezt tették avirulens A-mintázatú „torok törzzsel" történő fertőzés esetén. Ez egyúttal jelezte, hogy az epidermis szöveti tropizmusban a cisztein-proteináz alapvető szerepet tölt be. E modellben, a humán impetigóval analóg hisztopatológiai jelenségek figyelhetők meg; úgy mint a stratum corneum leválása, a granulált keratinocyták kiszabadulása és az akut gyulladásos reakció. Az, hogy a keratinocyták nekrózisa, vagy apoptózisa következik-e be – további vizsgálatokat igényel. A fertőzést követő 48 óra múltán a stratum corneum elvesztése során az ágens rövid láncainak átmeneti adhéziója figyelhető meg a granuláris keratinocyták apicalis felszínéhez. *In vitro* azonban a D-típus adhézióját a keratinocytákhoz nem tapasztaltak. Fontos lehet a tápanyagok szerepe; a coccusok adhéziója után igen intenzív leukocytainfiltratio észlelhető és a purulens exsudatum kialakulását a coccusok aggregációja kíséri. A coccusok felszaporodása egyúttal fagocitózissal szembeni rezisztenciát jelent. A komplex folyamatban szerepe lehet az interleukin-1β-nak, melyet prekurzorából aktivál a SpeB. Mindezek arra utalnak, hogy az impetigo kialakulása egy komplex folyamat, melyben a SpeB mellett fontos szerepe lehet a fibrillaris M-proteinnek, a plazminogén-affinitásnak és a sztreptokináznak.

[Ref.: A közlemény nagy értéke a SpeB exotoxin szerepének elemzése. A szerzők maguk is hangsúlyozzák az impetigo folyamatának komplex jellegét, melyben több bakteriális és szervezeti faktor is szerepet játszik. Legalább ilyen izgalmas kérdés az immunitás mechanizmusa.]

Kétyi Iván dr.

Onkológia

Nem kissejtes, II–III/a stádiumú tüdőrák komplett reszekciója utáni posztoperatív adjuváns kezelés randomizált vizsgálatsorozatának eredményei. Keller, S. M., Adak, S., Wagner, H. és mtsai (Dept. of Surgery, Beth Israel Medical Center, New York): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1217–1222.

Reszekált, nem kissejtes tüdőráknál a beteg kilátásait az intrathoracalis metasztázisok jelentősen rontják. Bár a látható tumort az operáció során eltávolítják, a legtöbb betegben nyirokcsomó-metasztázisok alakulnak ki.

A cikk szerzői randomizált vizsgálatsorozatban, II–III/a stádiumú, reszekált, nem kissejtes tüdőtumoros betegeknél hasonlították össze a radioterápiát a kombinált kemo-radioterápiával az adjuváns kemoterápia esetleges előnyeinek meghatározására. A kontrollcsoport kezelésére a jelenleg széles körben használt, recidíva ellen hatásosnak tűnő sugárterápiát választották. Az 1991. ápr. – 1997. febr. közötti időszakban 121 intézetben 488 olyan beteget vontak be a vizsgálatba, akiknél reszekciós műtét történt, a patológiai stádium II (T1-2N1M0)–III/a (T1-2N2M0) volt. 242 beteg radioterápiában (napi 1,8

Gy, 28 napon keresztül, össz. 50,4 Gy), 246 beteg kombinált radio-kemoterápiában (3×120 mg/m^2 etoposid+ 60 mg/m^2 cisplatin, 28 naponként, 4 ciklus+ össz. 50,4 Gy sugárkezelés az előző protokoll szerint) részesült.

A két csoport kiindulási paraméterei (N-status, szövettan, súlyvesztés, nyirokcsomó-dissectio típusa) között nem volt eltérés. A kezelés mellékhatásai jelentősebbek voltak a kombinált kemo-radioterápiás csoportban, a tervezett 4 ciklust a betegek 69%-a kaphatta meg, 4 beteg sepsisben, 1-1 beteg pedig pneumonitisben, illetve oesophagitisben hunyt el. A 488 beteg átlagos túlélése 44 hónap, a kontroll radioterápiás csoportban 39 hónap, míg a kombinált kezelésben részesülőknél 38 hónap volt. A kettő közötti különbség nem szignifikáns. A kontrollcsoportban 53%-ban, míg a kombinált kezelésben részesülőknél 56%-ban dokumentáltak tumorrecidívát. A recidívamentes időszak a radioterápiás csoportban 30,4 hónap, a radio-kemoterápiás csoportban 26,1 hónap volt. A különbség ezeknél a paramétereknél sem szignifikáns.

Ezen adatok alapján a szerzőknek nem sikerült az adjuváns kemoterápia kedvező hatásait bizonyítani, sem a recidívák megelőzésében, sem a túlélés javításában. Emellett a kombinált kemo-radioterápia jelentősebb mellékhatásokkal jár, a betegek 31%-a nem kaphatta meg a kemoterápia 4 ciklusát az excesszív toxicitás, a kezelés megtagadása vagy a betegség progressziója miatt.

Az utolsó 2 évtizedben 9 tanulmány foglalkozott a II–III/a stádiumú, reszekált, nem kissejtes tüdőrák adjuváns terápiájával. Kettő a sugárkezelést, kettő a hagyományos kemoterápiát hasonlította össze az obszervációval, kettő pedig a radioterápiát a kemo-radioterápiával. Bár a tumormentes túlélést minden kezelési mód növelte, az össztúlélés szignifikáns növekedését egyiknél sem tapasztalták. Három vizsgálatban a cisplatin-bázisú kezelést 6–12 hónapon keresztül napi, oralis citosztatikum szedése követte, ez az obszervációval szemben hatásosnak bizonyult a túlélés javításában. A terápiás ajánlásokba beépítéshez azonban még további vizsgálatok szükségesek. Az 1965–1991 közötti, reszekált, nem kissejtes tüdőtumorok adjuváns kemoterápiájával foglalkozó 15 vizsgálatsorozat metaanalízise szerint a kemoterápia nem javítja a túlélést. A 9, sugárkezelés hatásosságát vizsgáló tanulmány metaanalízise alapján a III. stádiumú betegek túlélését a kezelés nem javította, a II. stádiumban pedig a lehetséges mellékhatások kerültek előtérbe. A fenti adatok alapján a szerzők szerint az adjuváns kemoterápiát mellőzni lehet a klinikai gyakorlatban.

Hajdu Krisztina dr.

Az elhízás és a hypertonia összefüggése a vesecarcinoma kockázatával férfiakon. Chow, W. H. és mtsai (National Cancer Institut, Bethesda, MD): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1305–1311.

Az USA-ban az összes rosszindulatú daganat 2-3%-a vesecarcinoma. A vese rosszindulatú daganatainak 80%-a a parenchymából kiinduló adenocarcinoma, a többi vesemedence-tumor. Korábbi megfigyelések szerint férfiakon az elhízás nem mutat egyértelmű összefüggést a veserák rizikójával. A hypertonia viszont kockázati tényező. Kisebb beteganyagon történt vizsgálatok szerint 5–10 éve fennálló hypertonia növeli az adenocarcinoma gyakoriságát. Nem találtak hasonló összefüggést a vesemedence-carcinoma és az elhízás, ill. a hypertonia között. A dohányzás mindkét daganat gyakoriságát növeli, a vesemedencéből eredőkét kifejezettebben.

A szerzők 25 éves követéses vizsgálatban, nagyszámú férfibetegen elemezték a fenti összefüggéseket, valamint a testsúly, ill. vérnyomásváltozást és a vesecarcinoma-rzikó viszonyát.

A svéd biztosítási regiszterből 1971–1992 között 364 000, legalább egy alkalommal vizsgált férfi sorsát követték kérdőíves módszerrel 1995-ig, ill. elhalálozásukig. A daganatos betegségekről a carcinoma-regiszterből nyertek adatokat. A veserákrizikó számításában regressziós analízist alkalmaztak.

A vizsgált személyek átlagéletkora a megfigyelés kezdetén 44,2 év volt, 52%-uk dohányzott. A testtömegindex (BMI) átlaga 24,5±3,1 kg/m^2, a vérnyomás átlaga 140±18/84±13 Hgmm volt.

A megfigyelés során 759 vese-adenocarcinomát és 136 pelviscarcinomát találtak. A dohányos személyekben gyakoribb volt mindkét daganat; az adenocarcinoma relatív rizikója 1,3, a vesemedencecarcinomáé 1,6 volt. A rizikó nagyobbnak bizonyult azokban az esetekben, akik folyamatosan dohányoztak, mint azoknál, akik időközben felhagytak a dohányzással.

Pozitív összefüggést figyeltek meg a vérnyomás és az adenocarcinoma kockázata között. A rizikó a diasztolés vérnyomás emelkedésével párhuzamosan fokozódott. 90 Hgmm, vagy magasabb diasztolés vérnyomás 2-szer nagyobb kockázatot jelentett, mint a 70 Hgmm-es érték. Kisebb rizikófokozódást tapasztaltak 150 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás esetében. A BMI és a vérnyomás egymástól független kockázatot jelentett, s egyiknek sem volt befolyása a vesemedencerák rizikójára.

A BMI- és vérnyomás-emelkedés kockázatot növelő hatása az 50 évnél fiatalabb férfiakban volt a legkifejezettebb. Hatvan évnél idősebbekben már csekély szerepet töltött be. A magas BMI rizikót fokozó hatása a megfigyelés első 15 évében érvényesült leginkább, a diasztolés vérnyomás-emelkedés hatása a vese-adenocarcinoma kockázatára pedig az első 5 évben.

A szerzők a BMI és vérnyomás-emelkedés kombinált hatását úgy is vizsgálták, hogy kizárták az első 5 évben felismert adenocarcinoma eseteit, vagyis nem vették figyelembe azokat a betegeket, akiknél esetleg tünetmentes daganat okozhatta a vérnyomás emelkedését. E szempont figyelembevételével is azt találták, hogy a BMI és a diasztolés vérnyomás emelkedésével párhuzamosan növekszik az adenocarcinoma rizikója.

A megfigyelés kezdete után 3 évvel megismételt vizsgálatok, amennyiben a vérnyomás meghaladta a kiindulási szintet, a daganat kockázatának fokozódását jelezték. 14 Hgmm diasztolés vérnyomás-emelkedés a relatív rizikót 2,2-szeresére növelte, míg hasonló mértékű csökkenés 0,6-ra mérsékelte. Az összefüggés az 5., 6., 10. évben, sőt ezt követően is fennállt. A BMI-nek a megfigyelés alatt bekövetkezett növekedése (annak mértékétől függően) a kockázatot 1,6–2-szeresre növelte.

A homogén svéd populációban végzett vizsgálatok igazolták, hogy már mérsékelten emelkedett diasztolés vérnyomás és BMI nagyobb kockázatot jelent vesecarcinomára. Vesemedencerák vonatkozásában nem találtak hasonló összefüggést. A vérnyomás csökkentése a rizikót mérsékelte. A folyamatos és korábbi dohányzás mindkét daganat kockázatát fokozta.

Holländer Erzsébet dr.

Az emlő fizikális vizsgálata elfogadható alternatíva a mammográfiás szűréssel szemben? Mittra, I., Baum, M., Thornton, H. és Houghton, J. (Dept. Surgery, University College Medical School, London W1P 7LD): BMJ, 2000, *321*, 1071–1073.

Az emlőrák ideális szűrővizsgálata csökkenti a betegség okozta halálozást, ugyanakkor ritkán okoz felesleges riadalmat és relatíve olcsó. Az emlőrákszűrés három alapvizsgálata – az emlő önvizsgálata, az emlő fizikális vizsgálata és a mammográfia – közül az emlő önvizsgálata randomizált vizsgálatok szerint nem csökkenti a halálozást. A mammográfia ezzel szemben komplex, költséges és csak részben hatékony eljárás. A szerzők arra keresték a választ tanulmányukban, vajon az emlő fizikális vizsgálata olyan hatékonyan csökkenti-e az emlőrák okozta halálozást, mint a mammográfiás szűrés.

Az angol Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (NHS) 50 és 64 év közötti nők között végzett emlőrák-szűrővizsgálatnak adatait elemezték. Ennek során több mint 1 millió nőt szűrtek és kicsivel több mint 5000 rákot fedeztek fel, aminek 60%-a volt >1 cm invazív rák. Ekkora elváltozásokat a fizikális vizsgálat során is fel kellene fedezni. A mammográfia során az invazív rákok csak mintegy 22%-a volt kisebb, mint 1 cm: ez annyit jelent, hogy a mammográfia haszna ennek a 22%-nyi daganatnak, illetve a bizonytalan számú in situ ductalis carcinoma felfedezésében rejlik. A szerzők vitatják, hogy ez a haszon klinikai szempontból jelentős lenne. Állításukat két megfigyelésre alapozzák. Egyetlen emlőráksejt 30-szor osztódik, míg az 1 cm-es nagyságot eléri a daganatszövet, azaz a mammográfia előnye egyetlen osztódási ciklus a klinikailag tapintható daganat felfedezéséhez képest. Ugyanakkor Klemi és mtsai vizsgálatai szerint a mammográfiával felfedezett daganatok jobb prognosztikai tulajdonságúak, mint a fizikális vizsgálattal felfedezettek, minden vizsgált tulajdonság tekintetében (nyirokcsomó-érintettség, tumordifferencáció, mitózisszám, tumornekrózis, ductalis típus, ösztrogén- és progeszteron-receptorok szám, S fázis frakció). A szűrés tehát az alacsony malignitású daganatok szűrésére jó.

Az egyetlen vizsgálat, ami a nem tapintható emlőrákok szűrésének a betegség okozta mortalitást csökkentő hatását vizsgálta, a kanadai nemzeti emlőrákszűrő tanulmány volt (CNBSS II). A vizsgálatba bevont 50–59 éves nőknél évente történt mammográfia és fizikális emlővizsgálat, amit gyakorlott és erre kiképzett nővérek végeztek (eredményességük legalább olyan jó, ha nem jobb volt, mint a tanulmányban részt vevő sebészeké). Átlagosan 13 évig követték a betegeket, s ennek során nem tapasztaltak alacsonyabb emlőrák okozta mortalitást a mammográfiával szűrt nők körében, azaz a nem tapintható emlőrákok felfedezése nem csökkentette az emlőrákos halálozást. A tanulmány ugyanakkor rávilágított a komplex mammográfiás szűrés hátrányára is: háromszor annyi esetben történt benignus elváltozás biopsziája, mint a fizikális vizsgálati karban. A tanulmány eredményeit alátámasztják az emlő fizikális vizsgálatának elterjedésére létrehozott Japán Nemzeti Program adatai is, ahol 40%-kal csökkent az emlőrák okozta mortalitás azokon a területeken, ahol a módszer általánossá vált, a kontrollterületek 3%-nyi mortalitáscsökkenésével szemben. A kanadai tanulmány további erőssége, hogy nem kétévente, hanem évente történt mammográfia s csak olyan nők vehettek részt benne, akik beleegyeztek az évenkénti vizsgálatba, így a szokásos 30%-os noncomplience okozta adatveszteség elmaradt.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy a jól végzett fizikális vizsgálat segít elkerülni az indolens, nem invazív rákok szükségtelen korai felfedezését és csökkenti ezzel a költségeket és a szűrés improduktív részét. Felhívják arra is a figyelmet, hogy a mammográfia alkalmazása a fejlődő országokban nem a megfelelő szűrési eszköz, annak költségkihatásai miatt. A nőkkel egyfajta partneri viszonyt kialakítva együttesen szeretnék kidolgozni szűrési stratégiát a jövőre nézve. Ennek során tájékoztatták a nőket a mammográfia és a fizikális vizsgálat előnyeiről és hátrányairól s nemzeti kérdőívet hoznának létre annak felmérésére, hogy a nők melyik módszert részesítenék előnyben.

[Ref.: Hazánk szűkös egészségügyi viszonyai között különös jelentősége van a tanulmány konklúziójának: nem feltétlenül a drága mammográfia alkalmazása csökkentheti egyedül az emlőrákos halálozást! Sajnos Magyarországon a legritkábban végzi az orvosok többsége megfelelő módon az emlővizsgálatot, ennek megfelelő oktatása és számonkérése az egyetemi alapképzés feladata lenne, de elengedhetetlen részét kellene képeznie a háziorvos-, belgyógyász- és nőgyógyászképzésnek is, hiszen ezek az orvosok találkoznak a szűrendő nőkkel a leggyakrabban.]

Tolnay Edina dr.

Az emlőrákot túlélők elsődleges gondozása. Burstein, H., Winer, E. (Breast Oncology Center, Dana-Faber Cancer Institute és Dept. Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Ma., Egyesült Államok): NEJM, 2000, *343*, 1086–1094.

Csak az USA-ban több mint kétmillió nő él, akinek az anamnézisében emlőrák szerepel. Az emlőrákos nők többsége nem a daganatos alapbetegségben hal meg. Az évente mintegy 180 000 újonnan felfedezett beteg több mint 80%-a legalább ötéves túlélésre számíthat. Ennek alapján érthető, hogy ezen betegek rendszeres ellenőrzést igényelnek a daganat esetleges kiújulásának észlelésére, ugyanakkor a daganatellenes kezelés számos, hosszú távú mellékhatásával is számolnunk kell esetükben, mint például a korai menopausa.

A legtöbb recidíva az első öt év során várható, melynek tünetei a fogyás, mell- vagy mellkasfali eltérés, állandó köhögés, cardiopulmonalis tünetek, mozgásszervi fájdalom lehetnek. A recidívákat 80%-ban a tünetek vagy a fizikális vizsgálat során észlelt eltérések jelzik. A belgyógyász az utóbbi során felismerheti a lokális recidívát az emlőben, a mellkasfalban vagy a nyirokcsomókban. A tünetmentes recidívák az összesnek csak mintegy 15–25%-át teszik ki s korai felfedezésük nem javítja a túlélést. Emlőrákos nők rizikója az ellenoldali emlőben kialakuló tumorra véve 0,5–1%, illetve ennél nagyobb, ha a beteg 45 évnél fiatalabb, radioterápiában részesült, örökölhető vagy familiáris emlőrákban szenved. A mammográfiának a tünetmentes recidívák és az ellenoldali daganatok kiemelésében van jelentősége. Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) ajánlása szerint az *első 3 évben* 3–6 havonta, aztán 2 évig 6–12 havonta, majd évente anamnézisfelvétel és fizikális vizsgálat javasolt. *Havonta* az emlő önvizsgálata, *évente* mammográfia és nőgyógyászati szűrés ajánlott. A *rutinszerűen* végzett laboratóriumi vizsgálat, csontszcintigráfia, hasi UH, mellkas-rtg., CT *nem javasolt.*

A lokális szövődmények száma arányos a műtét extenzív voltával, a ra-

dioterápia intenzitásával és az adjuváns kemoterápia súlyosbíthatja. A betegek több mint 10%-ánál emlő-, axilláris vagy mellkasfali fájdalom, karduzzadás vagy lymphoedema (10–25%), a kar mozgásának beszűkülése (8–70%) alakulhat ki. Csak 1–10%-ban lép fel cellulitis, idegsérülés vagy plexusérintettség, ellenoldali emlőrák, pneumonitis, gyakoribb szívbetegség, bordatörés. A betegek kevesebb mint 1%-ánál második primer tumor (angisarcoma, sarcoma, bőrrák, nyelőcsőrák), vagy artériás elégtelenség, illetve tüdőfibrosis alakulhat ki.

Az emlőrekonstrukció a betegek legnagyobb részének javasolt. A rekonstruált emlőben is vizsgálnunk kell a noduláris eltéréseket, erythemat vagy bőrpírral járó eltéréseket, amik recidívát jelezhetnek. Az újabban egyre jobban elterjedő és a kevésbé extenzív sebészi beavatkozást lehetővé tevő sentinel-nyirokcsomó-biopszia csökkentheti a jövőben a lymphoedema megjelenésének gyakoriságát. Megelőzését szolgálhatja a műtött oldali kar védelme a fertőzésektől, összenyomatástól, vérvételtől, hőhatástól és zúzódástól.

A kemoterápia legsúlyosabb késői mellékhatásai közé tartoznak a szekunder leukaemiák és a keringési betegségek. Klinikailag jelentős cardialis decompensatio a standard antraciklinbázisú terápiával kezelt betegek 0,5–1%-ában alakul ki, hajlamosít rá az idősebb kor, az anamnesztikusan ismert szívbetegség, az antraciklinek nagyobb kumulatív dózisa és a szív besugárzása. Általában a tünetek hónapokkal később jelentkeznek először, a betegeknél EKG-t és echokardiográfiás vizsgálatot javasolt végeztetni. Myelodysplasiás szindrómák vagy acut myeloid leukaemiák is, bár elég ritkán (0,2–1%-ban) kialakulhatnak a kemoterápiát követően. A leukaemiák általában 5–7 évvel a kezelést követően jelentkeznek, hajlamosító tényező a nagydózisú (high-dose) irradiáció és a régebbi, alkiláló ágenseket tartalmazó protokollok alkalmazása.

Az adjuváns kemoterápia során gyakori az átmeneti vagy állandósult amenorrhoea, ami fiatal nőkben gyakoribb jelenség. Az antraciklinekre épülő terápiáknál ritkábban észleljük. Alapja a csökkent keringő ösztrogén- és progeszteronszint, illetve az emelkedett FSH- és LH-szint. Azoknál a nőknél, akik a kemoterápiát követően is menstruálnak, gyakoribb a korai menopausa. Az általánosan alkalmazott tamoxifen, kevert ösztrogén-agonista és -antagonista hatásának köszönhetően kipirulást, éjszakai leizzadást, vaginalis szárazságot és viszketést okozhat. A vazomotoros tünetek enyhülhetnek a terápia folytatása során, de a dyspareunia, a csökkent szexuális érdeklődés és a kielégülés perzisztálhat. A tamoxifent szedő betegek normálisan menstruálhatnak és teherbe is eshetnek, de a tervezett terhességet megelőzően a gyanított teratogén hatás miatt hónapokkal előbb be kell szüntetni a kezelést. A tamoxifen postmenopausalis nőkben hajlamosíthat endometriumcarcinomára, de ezek általában korai stádiumú és alacsony grade-ű daganatok. A legtöbb esetben a nőgyógyászati vérzés hátterében benignus betegségek állnak a tamoxifent szedő nők körében.

Emlőrákos nőkben a korábbiakban alkalmazott kemoterápia nem tűnik teratogén hatásúnak, de a betegeknek általában két év várakozást tanácsolunk a diagnózist követően. Ez is inkább a korai recidívák kivárásának megfelelően tanácsos, de minden esetben egyéni elbírálást igényel. A rekonstrukciós emlőműtéteket és az emlő besugárzását követően csökkenhet a megfelelő szoptatás esélye, de a nők 25–30%-a képes szoptatni, bár többnyire inadekvátan és nehezen. A túlélők dönthetnek az asszisztált reprodukció alkalmazása mellett fertilitási problémáik megoldására, a nagy beteganyagon végzett vizsgálatok nem mutatnak fokozott emlőrák-incidenciát az *in vitro* fertilizáción átesett nők között.

A hormonpótló kezelést kontraindikáltnak tartottuk az emlőrák kialakulása és az ösztrogénszint pozitív összefüggése miatt, ez a mai napig szélsőségesen vitatott témája a kezelésnek. Alkalmazását azért ellenzik a túlélő betegekben, mert a recidívaveszélyt és az esetleges halálozást növeli. Ugyanakkor javította azonban a mammográfia specificitását és szenzitivitását. Alkalmazása egy kicsi és válogatott csoportban javasolt, akiknek jó prognózisú a tumoruk, hosszabb ideje recidívamentesek és kifejezett hormonpótlásra szoruló tüneteik vannak. Ezeknél a betegeknél is inkább a hat hónapos, átmeneti kezelés javasolt, nem pedig a hosszú távú.

Az adjuváns kemoterápia okozta amenorrhoea 2–7%-os csontsűrűség-veszteséget jelent, amely hasonló a természetes menopausa során megfigyelt mértékűhöz. A tamoxifen proösztrogén hatásának köszönhetően megőrzi a csontsűrűséget és csökkenti az osteoporoticus törések gyakoriságát. A biszfoszfonátok a kemoterápia alatt vagy után adva megelőzhetik a csontsűrűségvesztést. Hasonlóan előnyös a dohányzás elhagyása, az anyagcserezavarok kezelése, az adekvát kálcim- (1000–1500 mg/nap) és D-vitamin-bevitel (400–800 NE/nap), valamint a megfelelő testmozgás.

A csökkent ösztrogénszint ismerten növeli a kardiovascularis betegségek gyakoriságát. Az ismert rizikófaktorok erélyes és megfelelő kezelése (hypertonia, diabetes, emelkedett lipidszintek, dohányzásról leszokás) melegen ajánlott. A tamoxifen csökkenti az össz- és az LDL-koleszterin-szintet a postmenopausalis nők esetében, de nincs jelentős hatással a praemenopausalis nők lipidprofiljára, melynek a jelentősége egyenlőre nem ismert. Ugyanakkor növeli a thromboemboliás szövődmények gyakoriságát, ideértve a mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia és a stroke előfordulását, jóllehet az abszolút rizikó kicsi (0,5%).

A pszichoszociális distressz és problémák jóval intenzívebbek a diagnózist és a kezelést követő első évben és idővel javulnak. Hajlamosítanak rá az előzőekben már meglévő pszichoszociális, családi vagy házassági stressz, a nagyon intenzív első reakció a diagnózisra és kezelésre, a fiatalabb kor, a negatív testkép, a kezelés okozta mellékhatások, mint korai menopausa vagy lymphoedema. A tanulmányok szerint hosszú távon az életminőség meglehetősen magas az emlőrákot túlélők között, megközelíti a hasonló korú kontrollokét. A túlélők ugyanakkor a diagnózist követően nagyon sok pozitív életaspektust ismernek fel, ideértve az optimista életszemléletet, a megújult önbizalmat, célokat és vitalitást. Az életmód megváltoztatása (zsír és vörös húsok fogyasztásának csökkentése) nem változtatott a mortalitási arányokon.

A tanulmány szerzői javasolják, hogy az emlőráktúlélők hosszú távú gondozásának összetett problémáinak megfelelő megoldásában a belgyógyász és onkológus szakorvos együttműködve segítse a beteget a megfelelő életminőségű túléléshez.

Tolnay Edina dr.

Emlőrákszűrés. Blamey, R. W., Wilson, A. R. M., Patnick, J. (Nottingham City Hospital, Nottingham, Anglia): Br. Med. J., 2000, *321,* 689–693.

Mivel az emlőrák patogenezise nem ismert, a primer prevenciótól ma még nem várhatjuk a terápiás eredmények javulását. Az emlőrákos mortalitás csökkentésére napjainkban a kórfolyamat korai felfedezése tűnik egyetlen lehetőségnek. Nem bizonyított, hogy az emlő klinikai vizsgálata, ultraszonográfiája, önvizsgálata a korai diagnosztika eredményes eszközei. Ezzel szemben bizonyítottnak tekinthetjük, hogy a mammográfiás szűrés mintegy 40%-kal képes csökkenteni a szűrésben részt vevők mortalitását.

A szűrési módszernek egyszerűnek, olcsónak, könnyen kivitelezhetőnek, jól értékelhetőnek kell lennie, alkalmasnak arra, hogy kiemelje a betegségben szenvedőket és kizárja az egészségeseket. Feltételezi a magas fokú technikai hátteret s az értékelést végzők jelentős szakmai tapasztalatát. A mammográfia ma a különböző szervi daganatok szűrési módszerei közül a legértékesebb, amint azt randomizált vizsgálatok egyértelműen bizonyították.

Szerzők részletezik a szűrés szervezési vonatkozásait (pontos lakossági lista, megfelelő propaganda kifejtése a mammográfiás vizsgálaton való részvételre, világos szűrési protokollok, megfelelő beutalási rendszer, gyakorlott multidiszciplináris szakmai team a szűrés végzésére és értékelésére, megfelelő minőségi ellenőrzés, folyamatos audit létezése).

Kor tekintetében az 50–70 életévek közötti populáció szűrését vélik a legeredményesebbnek. Az 50–60 évesek között 2, 3 évenként tartják optimálisnak a szűrést. Módszertanilag a kétirányú felvételek végzése mellett törnek lándzsát. A vizsgálatnak megfelelő specificitásúnak és szenzitivitásúnak kell lennie. Az 50–52 életévek között végzett ún. alap-mammográfiát követően 10 000 vizsgálat kapcsán kb. 500–700 egyént hívnak vissza pontosabb diagnosztika (ismételt mammográfia, ultraszonográfia, fizikális vizsgálat, sz.e. vékonytű-biopszia) végzésére. Ilyen módon 50–60 emlőrákot fedeznek fel, ezeknek több mint 50%-a a patológiai feldolgozás során kisebb mint 15 mm átmérőjű. Foglalkoznak a tapintható és a nem tapintható elváltozások kapcsán követendő tennivalókkal, a lokalizációs biopsziával. Rendkívül korrekt módon tárgyalják a szűrés előnyeit, potenciális negatív hatásait, a mammográfia kockázatának és a szükségtelen biopsziának a kérdését.

[Ref.: A téma prominens ismerőseinek egy kiemelendő kézikönyv egyik fejezeteként írt közleményét mindazok figyelmébe lehet ajánlani, akik az emlőrák diagnosztikus és sebészi problémáival foglalkoznak.]

Besznyák István dr.

Ortopédia

A „növekedési fájdalom" diagnózisának algoritmusa. Brinbaum, K. és mtsai (Ortopédiai, Gyermekgyógyászati és Radiológiai Klinika, Aachen): Monatschr. Kinderheilk., 2000, *148*, 876.

A panasz mindennapi volta ellenére igen kevés és csak régebbi közlemény található a témáról. Húsz, 3 és 15 év közötti gyermeket vizsgáltak 1998 májusa és 2000 januárja között, akiknél éjszakai felébredést okozó alsó végtagi fájdalom jelentkezett, trauma nélkül. A panasz fennállásának időtartama 6 hónap és 6 év volt.

Standard anamnézist vettek fel és standard fizikális és eszközös vizsgálatot végeztek. Mindig vizsgálták a csípőrotációt is. A vérkép, a gyulladásos laborjelek, az anyagcsere-paraméterek, a reumafaktorok, a Salmonella-, a Yersinia-, a Borrelia-, a Chlamydia-, a Campylobacter-fertőzöttség vizsgálata történt. Magspintomográfiát (NMR) és megfelelő rtg-vizsgálatot végeztek.

A térd körüli (comb alsó vége, a tibia felső harmada táji) fájdalom általában hetente 2-3 éjszaka lép fel, de másnap a gyermek teljesen fájdalommentesnek, fizikailag aktívnak mutatkozik. Fizikális eltérés két gyermeken volt észlelhető, egyiknél az egyoldalúság tűnt fel és nála subtrochantericus osteoid osteomát találtak, a másikon hőemelkedések és ízületi duzzanat vezette be a juvenilis rheumatoid arthritist. Négy gyermeken az IgE titere Borreliára utalt, kettejükön ezt a specifikus antitest igazolta. A húszból négy esetben találtak gyógyítandó betegséget a „növekedési fájással" jelentkezettek között.

Elkülönítendők a csípőtől induló panaszok (dysplasia, luxatio, coxitis fugax, Perthes, epiphyseolysis cap. fem.), a térd elváltozásai, amelyek duzzanat nélkül járnak (Schlatter, Sinding-Larsen, patellaluxatio, osteochondrosis dissecans). Térdduzzanattal is jár a Borreliosis, a rheumatoid és a szeptikus arthritis, a fraktúra. A lábszárat érinti a stresszfraktúra, a Köhler, a talus osteochondrosisa és a lábboltozat nagyfokú deformitásai. A jóindulatú csonttumorok az osteoid osteoma, a cysták (esetleg aneurizmával), a fibrosus dysplasia, az exostosis, a histiocytosis X, a fibroma. Rosszindulatúak a sarcoma, a Ewing-sarcoma és a leukosisok.

Két életkori csúcs mutatkozik a panaszok jelentkezésében: a 3–5. és a 8–12. év közötti szakasz. A panasz gyakoriságát 4 és 34% közöttire teszik.

Az oka biztosan nem ízületi eltérés. Legvalószínűbb, hogy a lágyrészek relatíve rövidebbek, mint a gyorsan növekvő csont, de felmerül a csont időleges „fáradása", a scoliosis vagy egyéb miatt fennálló túlterhelés és pszichogén szomatizáció is.

Ha az első vizsgálat alkalmával nem találunk fizikális eltérést a típusos anamnézissel jelentkező gyermeken, 4 hetente kontrolláljuk. Ha bármely morfológiai vagy funkcionális eltérést találunk, labor- (Borrelia, rheumatoid) és rtg-vizsgálat, ezek kórjelző volta esetén a specifikus vizsgálatok, illetve terápia indokolt.

Ha egyéb betegség kizárható, a fekvő nyugalom és az enyhe masszírozás sietteti a fájdalom múlását. Ha már nem fáj a gyermek lába (másnap), nem kell korlátozni a mozgását.

Apor Péter dr.

Radiológia

Az optimális frakció megállapítására tett lépések prosztatarák külső besugárzásánál. Brenner, D. (Center for Radiological Research, Columbia University, New York, NY, USA): Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2000, *48*, 315–316.

Az utóbbi időben egyre növekszik a prosztatarák miatt besugárzott betegek száma, a betegek egyre fiatalabb korban részesülnek sugárkezelésben, így sürgős szükség van az optimális sugárterápiás eljárás meghatározására. Ebben az irányban már történtek jelentős lépések a dóziseloszlás javítására, a konformális és intenzitás-modulált sugárkezelésre, valamint a brachytherapiára. Kevesebb figyelmet fordítottak azonban az egyes frakciók nagyságának megállapítására, ill. az új besugárzási metodikák és technikák alapján a dozírozás ismételt átgondolására. A besugárzási protokollok nagy része a 1,8–2,0 Gy frakcióval dolgozik, jóllehet újabban jelentős eredményekről számoltak be a hiper- és hipofrakcionálással. Annak, hogy kisebb figyelmet fordítottak a frakcionálás kérdéseire, részben az is oka

lehet, hogy többnyire lassan növő daganattal állunk szemben, melynél az átlagos kezelési idő nem tekinthető fontos tényezőnek. A frakcionálás kulcsszerepe abban is megnyilvánul, hogy előrelátható-e a kezelés eredménye, a daganat elpusztítása és a késői következmények között. A frakcionálás jobban megvédi a későn reagáló ép szöveteket, mint a daganatot, mert ez utóbbiak sugárhatásra általában korán reagáló szövetekként viselkednek. A lineár-quadratikus modell nyelvére lefordítva, a frakcionálás jobban megkíméli a későn reagáló szöveteket (alacsony α/β arány), mint a korán reagáló, többnyire daganatos szöveteket (magas α/β arány). Azt viszont már régen tudjuk, hogy a prosztatadaganatokban rendkívül alacsony a sejtciklusban részt vevő, osztódó sejtek száma, ugyanakkor igen nagy az alvó, külső ingerre a ciklusba kerülő sejtek aránya. A sugárterápia célja tehát a sejtciklusban részt vevő és azon kívüli prosztatasejtek elpusztítása. Ebben az esetben azonban a frakcionálásban bekövetkező változásokra a prosztata későn reagáló szervként viselkedik, így azonban elvész a frakcionálás növelésének előnye. Ezt támasztják alá azok a vizsgálatok, melyek szerint a magas dózisszolgáltatású („high-dose-rate") prosztata-brachytherapia ugyanolyan hatású, mint az alacsony („low-dose-rate"), mert a tumor/ és a körülötte lévő későn reagáló szövetek a frakcionálás változására egyformán viselkednek. Ezt a felfogást újabban menynyiségileg is ki lehet fejezni, a prosztatatumorokra jellemző, a klinikai adatokból levezethető átlagos α/β érték, mely ténylegesen jellemző a késői reagálású szövetekre: 1,5 Gy.

Hasonló következtetést lehet levonni egy újabban közzétett vizsgálatból, melynek során prosztatarák külső besugárzása után kiegészítő („boost"), HDR (high-dose-rate) brachytherapiát végeztek, 3×6 Gy, vagy 2×9 Gy dózissal. Az imént megadott 1,5 Gy α/β érték mellett a 2×9 Gy szignifikánsan jobb eredményt adott, mint a 3×6 Gy, a tumorkontroll 96% versus 70% 3 év alatt, p=0,002, megfelelően az alacsony α/β értéknek.

Mit jelent mindez a prosztatarák külső besugárzását illetően? Alapvetően egy későn reagáló célszövet (a prosztatatumor), melyet körülvesz a rectum és a vesica urinaria, melyek egyaránt mutathatnak korai és késői morbiditást. Ha tehát hipofrakcionálunk, azaz kisebb számú nagy frakciókkal sugárzunk, a tumor elpusztítása és a késői morbiditás azonosan következik be, azaz kevesebb nagy dózisú frakció, ugyanazon daganatpusztítás mellett, nem növeli a késői hatást.

Mivel a korai következmények kevésbé frakcionálás-érzékenyek, a tumorkontroll és a késői következmények adott szintjén, a hipofrakcionált besugárzástól kevesebb korai morbiditás várható. Bár a korai következmények általában nem dóziskorlátozóak, a korai genitourinalis és gastrointestinalis hatások szignifikáns csökkenése igen előnyös a beteg részére.

Egybevetve a standard külső prosztatabesugárzást: 36×2 Gy = 72 Gy és a hipofrakcionált, 19×3 Gy = 57 Gy besugárzást a prosztatára és a környező ép szövetekre, az elmondottak alapján mind a tumorkontroll, mind a késői hatások vonatkozásában azonos hatás várható. A kora következmények szempontjából azonban, a hipofrakcionált besugárzás 62 Gy/2 Gy frakcióval azonos, amely, összehasonlítva az eredeti 72 Gy/2 Gy frakcionálással, jelentős morbiditáscsökkenést jelent. A számításokat 1,5 Gy prosztatatumor, 1,5 Gy késői reagálású szövetek és 10 Gy korai reagálású szövetek α/β értékére végezték, így az elv addig marad érvényben, míg a prosztatatumor α/β értéke, a késő reagálású szövetével összehasonlítható.

Összefoglalva, mivel a prosztatarák sugárkezelésének dózisszolgáltatási eredményei igen biztatók, hasonlóan ígéretesek a sugárbiológiai alapon végzett, a besugárzandó területre jellemzően „szabott" frakcionálási eljárások alkalmazása. A prosztatarák hypofrakcionált besugárzása: 1. a standard frakcionálással azonos eredményt ad, 2. a beteg számára sokkal kevesebb korai panaszt okoz, kevesebb az akut morbiditás és 3. a rendelkezésre álló sugárforrásokat sokkal kevésbé terheli meg.

[Ref.: Fenti, talán nem a legjobban kiválasztott dolgozat ismertetésével két, a sugárterápia vonatkozásában alapvetően fontos tényre szerettem volna rámutatni. Egyrészt arra, hogy az egyszeri és az összdózis kiszolgáltatásának módját a frakcionálást, számos tényező befolyásolja. Ilyen például az ép szövet sugárérzékenysége, melyből a daganat kiindul, a daganat szövettani szerkezete, a környezetében lévő ép szervek-szövetek sugárérzékenysége, oxigén- és vérellátottsága, a sugárzás minősége stb. A másik, a sugárterápiában alapvető szerepet játszó tényező, a sugárzás biológiai hatása, mely ugyancsak számos adattól függ. A betegágy mellett mindez csak nehezen vehető figyelembe, többek között ezért dolgozták ki a biológiai válaszreakció kvantitatív meghatározására a lineáris dózis koefficiensből (α) és a dózis négyzetének koefficienséből (β) álló képletet: Hatás $\cong$) $d + \beta d^2$. Az α és a β relatív értéke határozza meg a sejtek túlélésének valószínűségét: minél nagyobb az α értéke, annál lineárisabb alacsony dózisoknál a válasz, a céltérfogat annál kevésbé érzékeny a frakcionálás módjára. Ha az α értéke a β-hoz viszonyítva kisebb, a túlélési görbe annál „görbébb" lesz és a frakcionálás hatása lényegesen kifejezettebb.]

Gyenes György dr.

Primeren a rekesz felett kiinduló MALT-lymphoma: természetes kórlefolyás és a terjedés irányai. Zhonxing, L. Chul, S. A. és mtsai (Department of Radiation Oncology, Lymphoma and Pathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX., 77030, 1515 Holcombe Blvd., USA): Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2000, *48,* 399–403.

A „mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)" lymphomák többnyire a gastrointestinalis traktusból (GI) indulnak ki, de számos egyéb szerv nyálkahártyájából is eredhetnek: emlő, tüdő, húgyhólyag, szem kötőhártyája, vese, máj, bőr, nyálmirigyek, pajzsmirigy és csecsemőmirigy. A primer GI kiindulási MALT lymphomás betegek 9–29%-ánál fordul elő nem-GI lymphoma, arról azonban nincsenek ismereteink, hogy a rekesz feletti MALT lymphomás betegeknél milyen gyakorisággal fordul elő szimultán GI lymphoma.

Szerzők 39 beteg adatait értékelték, akik 1991 és 1997 között jelentkeztek az M. D. Anderson Cancer Centerben. Rekesz felettinek akkor minősítették a folyamatot, ha a kórkép első lokalizációja a rekesz felett volt, vagy a beteg fő panaszai e területre lokalizálódtak. Valamennyi betegnél „low grade" B-sejt lymphomát állapították meg szövettani vizsgálattal. A tünetek a következőképpen oszlottak meg: tumor: 36, gyomor-bél tünetek: 2, központi idegrendszeri tünetek: 1. Társult betegségek: Sjögren-szindróma: 5, kollagén-ér betegség: 1, egyéb rosszindulatú daganat: 6. A gyomor-bél rendszer

kivizsgálása során 4 betegnél észleltek Helicobacter pylori-fertőzést, de közülük csak 1 betegnél volt kimutatható gyomor MALT-szindróma.

A kezelés 14 betegnél kizárólagos kemoterápia, 9 betegnél kombinált sugárkemoterápia, csak sugárkezelés 10 betegnél volt. A többi betegnél vagy csak antibiotikus kezelés történt, vagy biopszia után a beteg kívánságára további kezelés nem történt. A leggyakrabban alkalmazott kombinált kemoterápia: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon és bleomycin (CHOP-Bleo) volt, de végeztek methotrexat-, ifosfamid-, mitoxantron- és etoposid-tartalmú kezelést is. A sugárkezelést átlagban 39,6 Gy (24–50,4) dózissal végezték, 1,8–2,0 Gy napi frakciókkal.

A 6 egyéb rosszindulatú daganatot a MALT előtt észlelték és kezelték, a MALT kórismézésekor klinikailag mind tumormentes volt. Lokalizáció szerinti megoszlásuk (MALT előtt): angiosarcoma: 1, vastagbélrák: 2, kétoldali emlőrák: 1, veserák: 1, paraganglioma: 1. Ugyanezen betegek MALT-lokalizációja: kötőhártya, szájüreg és négy parotis kiindulású. A többi MALT-szindrómás beteg primer lokalizációja: nyálmirigy: 11, szemüreg lágyrésze: 10, tüdő: 9, szájüreg: 3, garat: 2, Waldeyer-gyűrű: 2, gége, supraglottis: 1, emlő: 1, agy és agyhártyák: 1.

Kettő kivételével valamennyi beteg életben volt az átlagos 39,3, hónapos követési idő alatt. Egy beteg szívbetegségben, egy veseelégtelenségben halt meg. Az ötéves statisztikai átlagos túlélés és a progressziómentes túlélés 97,4%, ill. 83% volt. A 36, kemoterápiában részesült beteg közül csupán kettő nem reagált a kombinált kemoterápiára. Ebben az esetben I. stádiumú, tüdő kiindulású MALT-beteget részesítettek methotrexat-, ifosfamid-, mitoxantron- és etoposid-kezelésben (MINE). A hat ciklusban megismételt kezelésre nem reagált, de utána 2,5 évig követve, a tüdőelváltozás nem progrediált és másutt sem jelentkezett daganatos áttét. Komplett remissziót (CR) 36 betegnél észleltek az első kezelés után, 4 betegnél következett be progresszió, közülük 2-nél a gyomorban. Salvage-kezelést, más kemoterápiás kombinációval 4 betegnél végeztek, ez 3-nál eredményes. A két, gyomorba progrediáló MALT közül a kórisme felállításakor végzett nyelőcső-gyomor--duodenum-tükrözés, biopsziával együtt negatív volt, a másik betegnél ilyen vizsgálat nem történt. Betegeik közül a kezdeti stádiumbeosztásnál 16-nál végeztek nyelőcső-gyomor-duodenum- + szövettani vizsgálatot, közülük négynél találtak a gyomorban MALT lymphomát, az extragastricus mellett. Jóllehet a teljes nyelőcső-gyomor-duodenum-vizsgálatok száma kevés volt, a 25%-os szimultán fennálló gyomor MALT felhívja a figyelmet, hogy az extragastricus MALT-nál célszerű a teljes felső gyomor-bél traktus átvizsgálása. Magas volt betegeik előző daganatos megbetegedési aránya: 15,4%. Az irodalomban Zucca és munkatársai számoltak be hasonlóan magas szimultán daganatelőfordulásról, 83 betegnél a gyomor MALT mellett 24, különböző ráklokalizáció fordult elő, közülük 5-öt a MALT előtt, 12-t vele egyidőben, 7-et a gyomor MALT után diagnosztizáltak. Du és munkatársai szerint mind az alacsony, mind a magas malignitású gyomor MALT-betegeknél gyakori a p53-abnormitások előfordulása. Más szerzők gyakori kromoszómaeltérésekre hívják fel a figyelmet MALT-betegeknél. Így a betegek 60–70%-ánál a 3-as kromoszóma trisomiája, kromoszómatranszlokáció (11; 18) a betegek 33%-ánál fordul elő, de beszámoltak szomatikus hipermutációról és antigénszelekcióról is.

Többen számolnak be a Helicobacter pylori szerepéről a gyomor MALT keletkezésében, amit alátámasztanak az antibiotikumok eredményességével szerzett tapasztalatok. A nem GI MALT-szindrómánál azonban más a helyzet, hármas antibiotikum-kezelés 7 beteg közül csak 1-nél mutatott eredményt. Ennek alapján azt feltételezik, hogy míg a gyomor alacsony malignitású B-sejt MALT lymphomájánál a bakteriális fertőzés gyakori kísérő, addig a nem GI eredetű MALT lymphománál ez valószínűleg nem mutatható ki.

Vizsgálataik alapján úgy vélik, hogy a supradiaphragmaticus MALT lymphoma jó prognózisú betegség. A betegek kivizsgálásánál ajánlott a gyomor rutin ellenőrzése, mind az első diagnózisnál, mind az esetleges recidívánál.

Gyenes György dr.

Prosztatabiopszia sugárkezelés után. Valójában mi a jelentősége? 498 betegen nyert tapasztalatok. Crook, J. és mtsai (Departments of Radiation Oncology and Biostatistics, Princess Margaret Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada, M 5 G 2 M 9.): Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2000, *48*, 355–367.

A sugárkezelés utáni prosztatabiopsziák számos problémát vethetnek fel. Téves negatív eredmény rossz helyről végzett mintavételt, téves pozitív elhúzódó tumorregressziót, bizonytalan eredmény kétséges életképességű reziduális tumort jelezhet. Mindezen jelenségek elég gyakran észlelhetők.

A kanadai (Toronto, Ottawa) és szaud-arábiai (Jeddah, King Abdul Aziz University) klinikuscsoport 1987–1996 között, 498 betegen végzett sugárkezelés utáni követéses vizsgálatokról számol be. A sugárkezelést 18-MV fotonokkal, lineáris akcelerátorral végezték, CT-alapú dózistervezéssel, négymezős, ún. „box" technikával. Kis kiterjedésű, jól differenciált, nyirokcsomó-negatív tumoroknál a besugárzott térfogat a prosztatát és a vesicula seminalisokat foglalta magában, előrehaladottabb daganatoknál az első nyirokcsomó-láncolat, a sacroiliacalis ízület alsó széléig terjedően a kezelés első fázisában 45–46 Gy dózissal sugározták be. A vesicula seminalisok, ha klinikailag nem voltak érintettek, 50 Gy, a prosztata minimálisan 65 Gy (átlagban 66 Gy) dózisban részesült, 6 1/2 hét alatt. A konformális sugárterápiát 1995-ben vezették be, de a dózist nem emelték.

A betegek követése során transrectalis ultrahanggal (TRUS) vezérelt prosztatabiopsziát végeztek, melyet a sugárkezelés után 12–18 hónappal kezdtek el. A betegek klinikai stádium szerinti megoszlása a következő volt: T1b: 46; T1c: 50; T2A: 115; T2b/c: 170, T3: 108; T4: 11; Tx: 1. Gleasson grade-beosztás szerint: Gleasson 2–4: 28%; 5–6: 42%; 7: 18%; 8–10: 12%. A betegek közül 71 halt meg, 26 prosztatarákban, 45 beteg egyéb okból. Staging során medencei lymphadenectomiát 26 betegnél végeztek, a stádiumbeosztás a UICC 1992-ben elfogadott TNM-klasszifikációja alapján történt. A klinikai gradinggel szemben 20% Gleasson 2–4 *(klin.: 28%);* 31% Gleasson 5–6 *(klin.: 42%);* 13% Gleasson 7 *(klin.: 18%);* 9% Gleasson 8–10 *(klin.: 12%).* Jól differenciált volt a daganatok 35%-a, mérsékelten differenciált 49%, 10% differenciálatlan. *Helyileg tumormentes 5 év után T1b: 78%, T1c: 76%, T2A: 60%, T2b/c: 55%, T3: 30% és T4: 0%.*

Ha a biopszia reziduális daganatot mutatott ki, de a PSA-érték fokozatosan csökkent, a biopsziát 6–12 hónap múlva megismételték. A 498 betegnél összesen 978 biopszia történt. Az első biopszia átlagideje 13 hónap, a másodiké 28 hónap, a harmadiké 36 hónap,

a negyediké 55 hónap volt. A betegek 34%-a részesült hormonkezelésben a sugárterápia előtt. A bizonytalan („indeterminate") biopsziák száma az idővel csökken, az első biopsziánál: 33%, a másodiknál 24%, a harmadiknál: 18%, a negyediknél: 7%. A bizonytalan eredményű biopsziák 30%-ában a beteg klinikailag tumormentessé válik *(NED = No Evidence of Disease)*, 18%-ánál helyi recidíva mutatható ki és 34%-ánál, a megfigyelési idő alatt, megmarad az „indeterminate" biopsziás status.

A szérum PSA-szintjét illetően a betegeket négy csoportba osztották: 1. PSA: ≤5,0 ng/ml; 2. PSA: 5,1–10 ng/ml; 3. 10,1–20,0 ng/ml; 4. PSA: >20,0 ng/ml. Kezelés előtti <5,0 ng/ml PSA-értéknél a betegek 90%-a 5 év után tumormentes volt, 5,1–10 ng/ml kezdeti szintnél 62%, 10,1–20,0 ng/ml között 26%, a 20,0 ng/ml-nél magasabb kezdeti értéknél mindössze 18% volt tumormentes 5 év után. Véleményük szerint a PSA kitűnő biokémiai marker a sugárkezelés utáni prosztatastatus felmérésénél, de nem tud különbséget tenni helyi és távoli kiújulás/recidíva között. A standard, szerzők által is végzett, sugárkezelés után, többségben helyi recidívák mutathatók ki, a vizsgált betegcsoportban mindössze 7% volt az izolált távoli áttétek aránya, további 12% „biokémiai hiba", negatív biopsziával, míg 27%-nál volt kimutatható helyi tumormaradvány. Szerzők protokolljában a „biokémiai tumormentesség" statusát az ASTRO 1997-es konszenzus irányvonalának megfelelően állapították meg. Ennek megfelelően a megkívánt PSA-érték a prosztata besugárzása után jelentősen a laboratóriumi normál érték alatt van, de a gyógyulást az esetleges maradványtól egyértelműen elválasztó küszöbérték nem állapítható meg. A PSA-érték stabilitása a tumormentes állapot legbiztosabb indikátora, ez azonban 2–3 mg/ml feletti értéknél ritkán mutatható ki.

A sugárhatásra vonatkozóan utalnak egy 1997-es publikációra, mely szerint ugyanazon biopsziás anyagban a prosztata 30%-ban tartalmaz, a sugárhatás különböző fokát mutató szövettani képet. A prosztatarák ismerten többgócú és a különböző daganatklónok eltérő imherens sugárérzékenységet mutathatnak. Negatív biopsziák utáni késői recidívák új primer tumorként jelentkezhetnek, vagy már előzetesen meglévő intraepithelialis gócból (PIN), vagy de novo. A sugárterápia utáni prosztatabiopszia hasznos lehet új eljárások kidolgozásában, például a dózis emelése, brachytherapia és hormonkezelés kombinálása. A helyileg perzisztáló, vagy recidiváló daganatok biopsziával, a klinikai tünetek fellépése előtt kimutathatók. Ennek ellenére, végzésük a rutin betegkövetésben nem javasolt. Ha emelkedett PSA-szint miatt a beteg androgéndeprivációs kezelésben részesül, a helyi vagy távoli kiújulás kérdése kevésbé jelentős, ha azonban helyi radikális beavatkozás (prostatectomia) jön szóba, úgy a helyileg recidiváló, vagy maradványdaganat kimutatása a tervezett salvage-beavatkozás előtt feltétlenül elvégzendő. Igen lényeges a biopszia idejének megválasztása, legbiztosabb eredmény 24–36 hónappal a sugárkezelés után várható. A bizonytalan, de kifejezett sugárhatást mutató biopsziák idővel határozattabb képet mutatnak, vagy biológiailag inaktívak maradnak, azonban önálló entitásként a betegeket követni kell, nem szabad negatívnak tekinteni. Jelentős részük ui. hosszabb követési idő után progrediálni fog. A reziduális daganatok biológiai aktivitásának megítélésében immunhisztokémiai vizsgálatok is segítséget nyújthatnak.

Gyenes György dr.

Tüdőgyógyászat

Az anaerob pleuropulmonalis fertőzések laboratóriumi diagnózisa. Verma, P. (Clinical Microbiology 1173 Jelke, Rush Presbyterian St. Lukes Medical Center, 1653 West Congress Parkway, Chicago, IL 60612, USA): Semin. Respir. Dis., 2000, *15*, 114–118.

Az oropharyngealis rendszer nyálkahártyájának kb. 90%-án anaerobok kolonizálnak. Ha az alvás idején történő aspiráció alkalmával kis mennyiségű baktérium kerül a mély légutakba, azt az egészségesekben jól működő fiziológiás clearence mechanizmus felszámolja, nagyobb mennyiségű aspirátum esetén azonban ez a mechanizmus már nem hatékony. Az aspiráció után bekövetkező fertőzések súlyossága a szervezet védekezőképességétől és az aspirátum nagyságától függ. Anaerob infekcióra prediszponál még számos körülmény: öntudatlan állapotok, rossz szájhigiéne, fogászati betegségek, krónikus felsőlégúti fertőzések, de a betegség hematogén vagy transdiaphragmaticus úton is terjedhet. A betegség klinikai képe lehet akut tüdőgyulladás, vagy krónikus formák: nekrotizáló pneumónia, tályog, empyema. A diagnózis a klinikai képen, valamint a rtg.- és mikrobiológiai leleteken alapszik.

Az anaerob fertőzések általában polimikrobás (kevert aerob-anaerob, több anaerob) infekciók. A leggyakoribb anaerob patogének a Peptostreptococcusok, Bacteroides melaninogenicus és Fusobacterium nukleatum. Az aerobok közül legtöbbször aspirált baktériumok: Klebsiella species, Staphylococcus aureus, Streptococcus species és Haemophilus influenzae. Az anaerob Gram-negatív pálcák egyharmada béta-laktamázt termel.

A laboratóriumi diagnózis felállításához a vizsgálat anyagot (mellkasi folyadék, transtrachealis és transthoracalis aspirátum, bronchológiai úton védett kefével vett anyag) azonnal, nagy körültekintéssel, megfelelő transzporterben – szigorúan anaerob körülmények között – kell a mikrobiológiai laboratóriumba eljuttatni. Annak ellenére, hogy a köpet nem ideális anyag az anaerob fertőzés kórismézésére, a praxisban mégis ezt választják leggyakrabban, mivel az anyag noninvazív módon, olcsón nyerhető. Először meghatározzák a vizsgálati anyag sejtösszetételét, majd – ha a köpet mélylégúti eredetűnek bizonyult – a Gram-szerint festett kenetben látható baktériumok morfológiája és száma alapján az aktuális fertőzés oka gyakran megállapítható. A tenyésztést megfelelő táptalajon, anaerob körülmények között kell végezni. A kitenyésztett baktérium Gram-festése és aerotoleranciájának meghatározása után az identifikálást a tenyészet jellemzői és biokémiai vizsgálata alapján kell elvégezni.

Az oki diagnózis felállításának nehézsége miatt az anaerob fertőzéseket általában empirikusan kezelik és a tenyésztés, illetve a gyógyszerérzékenység vizsgálata nem rutin. A gyógyszerérzékenység meghatározása akkor indikált, ha rezisztencia kialakulására van gyanú, illetve a beteg állapota súlyos, vagy hosszas kezelés valószínűsíthető, valamint, ha a tájékoztató adatok nem adnak használható információt az antibiotikum megválasztásához. Feltétlenül ajánlják azonban a laboratóriumi helyzet rendszeres monitorozását, valamint az új antimikrobás szerek tesztelését.

Károlyi Alice dr.

Nagyadagú intravénás magnézium adása akut asztmában gyermekeknek. Ciarallo, L. és mtsai (Brown University, Rhode Island Hosp.): Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2000, *154*, 976.

Felnőtteken nem tapasztalták az iv. adott magnézium kedvező hatását, de gyermekeken a szerzők korábbi tapasztalata 25 mg/kg magnéziummal kedvező volt. A hatás dózisfüggőségére közben napfényre kerültek adatok, így a 40 mg/kg 20 pec alatt, 100 ml sóban beadott magnézium hatásosságát mérték a kontroll sóinfúzióval szemben. A sürgősségi ellátásra érkező 6–18 éves betegek előbb 3 puff albuterolt és ipratropiumot kaptak s ha nem javult a peak flow értékük és 70% alatt maradt, 2 mg/kg metilprednizolont kaptak. Akik nem voltak lázasak, nem kaptak előtte teofilint, random módon a magnézium- vagy a kontrollcsoportba kerültek. A peak flow monitorozásán kívül a magnéziumszintet, az ínreflexeket, a vérnyomást, az asztma-score-t követték az infúziót követő másfél órában is. 16 magnéziumot és 14 placebot kapó személy adatai igazolják, hogy a hörgtágítók tekintetében egyforma kezelés mellett a magnézium roppant meggyőző mértékben javította, illetve normalizálta az asztmás tüneteket, a spirogramot. A Mg szérumszintje 0,6-ról 1,47 mmol/l-re nőtt a kezelteken és semmiféle mellékhatást nem tapasztaltak.

A magnéziumot gyors, hatékony, mellékhatás nélküli hörgtágító szernek ítélik meg gyermekeken, amely áthidalja a szteroidhatás kifejlődéséig eltelő néhány órát.

Apor Péter dr.

Nebuhaler használata a városi gyermekek között. Butz, A. M. és mtsai (Johns Hopkins Univ., Baltimore): Arch Pediatr. Adolesc. Med., 2000. *154*, 984.

Telefonon értek el 686, 5–12 éves, afroamerikai asztmás gyermeket, akik (szülei) asztma-nevelési-tanácsadási programban már vettek részt és megérdeklődték az antiasztmatikumok beszívásának módját. Az asztmások egyharmada használja rendszeresen a nebuhalert, 45 százalékuk otthonában van nebulizer. A meglepő, hogy a használók jelentősen gyakrabban és hosszabban voltak kórházban, gyakrabban szorultak elsősegélyre, többet hiányoztak az iskolából, tehát, hogy a nebulizer használata nem járt együtt enyhébb tünetekkel. Kortikoszteroidot a használók 15, a nem használók 8 százaléka inhalált rendszeresen – ez mindkét csoportban indokolatlanul alacsony. Amint az ajánlásokban szerepel, az alacsonyabb életkorúak (8 év alattiak) használják inkább a gyógyszer bejuttatásának eme segédeszközét.

A következő gyógyszerelésekről számoltuk be: béta-adrenerg agonista és/vagy teofillin 50% körül, adrenerg szer plusz kromoline 8/33% (nem használók/használók), szteroid plusz adrenerg plusz kromoline, illetve adrenerg helyett teofillin: 7/14%, csak szteroid vagy kromoline 0,6/1,3%, csak kromoline: 1,3/0,9%.

A nebulizer-használat elterjedtsége megfelelőnek látszik, de meglepően kevesen kapnak inhalált szteroidot. Nem szabadna a tüneti szereket használni preventív gyógyszerelés nélkül.

Apor Péter dr.

Aeroszol kezelés cystás fibrosisban: 54 centrum gyakorlata. Borsje, P. és mtsai (Sophia Children Hosp., Rotterdam): Ped. Pulmonol., 2000, *30*, 368.

Egy, tíz perc alatt kitölthető kérdőívet küldtek 28 ország 102 CF centrumában és az 54 választ elemezték, nem keresve a kialakult gyakorlat mögötti miértet. A betegek korosztályai (0–1, 2–4, 5–8, 9–19 évesek és e felett) és a kezeltek arányai (egy sem, 1–25, 25–50, 50–75, 75–99%, összes beteg) szerint is elemezték a 7324 betegről szerzett információkat.

A kétéves kor alattiaknak a centrumok egytizedében nem rendeltek el aeroszol terápiát, a felnőtteken ez csak 2,9% volt. Az életkorral növekedve a centrumok többsége a legtöbb betegnél alkalmazza ezt a kezelésmódot. A nebulizer tisztítását minden kezelést követően a centrumok 35%-a, a naponkénti tisztítást a 39%-a javasolja.

A 0,9%-os sóoldatot minden korosztályban alkalmazzák, a centrumok 16%-a minden betegüknél, a 46%-uk más szerrel kombinálva adja. Hypertoniás NaCl-ot csak 4%-ban írnak fel. A mukolitikumokat a centrumok 13%-a minden betegének felírja, a 48%-uk senkinek sem.

A Dn-ázt 5 éves kor alatt elvétve írják fel, az idősebb betegek mindegyike csak a centrumok 7,5%-ában kapja.

Kortikoszteroidot a korral növekvő gyakorisággal szívatnak be. Az ilyet nem javasoló centrumok aránya 71-ről 30%-ra csökken a betegek korcsoportjai szerint.

Hörgtágítót minden betegnek 4–8%-ban adnak és egyik beteg sem kap ilyet a centrumok 30–20%-ában.

Aeroszol antibiotikumot csak két centrumban használnak minden betegnél, de az idősebb betegeknél nő az alkalmazásuk gyakorisága. A centrumok 71–23%-a senkinek sem javasolja a korcsoportok szerint nézve. A javasolt napi adag tobra/gentamycinből 60–900 mg, colimicinből 0,4–6 millió egység, ceftazidinből 0,3–2 g. Amiloridot két centrum használ, de ott csaknem minden beteg kapja.

Fizioterápiát csak a centrumok 29–47%-a ír elő.

Az orvosok szubjektív véleménye az egyes szerek hatásosságáról: a normál sót és a mukolitikumokat alig hatásosnak ítélik, a DN-ázt és az antibiotikumokat ezeknél sokkal hatásosabbnak tartják.

Ideje lenne az evidenciákon alapuló tudomány módszereivel rendezni az aeroszol alkalmazását a cystás fibrosis kezelésében.

Apor Péter dr.

A sarcoidosis kortikoszteroid-terápiájának indikációja és az eredmények értékelése. Müller-Quernheim, J. (Med. Klinik, Forschungszentrum Borstel): Pneumologie, 2000, *54*, 284–286.

A sarcoidosis kortikoszteroid-kezelésének bevezetése óta nem egységes az álláspont az indikáció és az eredmények vonatkozásában. Abban egyetértés van, hogy tünetmentes sarcoidosis nem igényel terápiát; Löfgren-szindrómánál a nonszteroid gyulladáscsökkentő elegendő; a központi idegrendszeri-, szem-, szív-, veseelváltozás és a hypercalcaemia kortikoszteroid-kezelést indikál. Krónikus fáradtság, izomfájdalmak, diszkrét köhögés, dyspnoe eseteiben, vagy progrediáló rtg-leletnél kérdéses az indikáció. A gyakran krónikussá váló lymphadenopathia nélküli reticulonodularis rajzolat fokozódásának (III. típus) rtg-képén is 35%-ban várható spontán remisszió, amíg a tiszta bihilaris lymphadenopathiánál (I. típus) és a reticulonodularis rajzolatszaporulattal járó bihilaris lymphadenopathia (II. típus) esetében 80%-ban, illetőleg 50%-ban következik be normál rtg-

felvételen 3 éven belül spontán visszafejlődés. Ezért 6 hónapos megfigyelési idő ajánlott ezeknél a betegeknél. Ha a remisszió nem következik be és egy kifejlődő tünetegyüttes vagy progrediáló szervi károsodás mutatkozik, ennek visszaszorítását vagy továbbfejlődésének akadályozását célozza a terápia. Laboratóriumi paraméterek segítségével a sarcoidosis gyulladásos aktivitása meghatározható, ezt konkrét leletekkel szükséges alátámasztani. A kortikoszteroid-kezelés célja az orvos és a beteg által előre meghatározandó. Ha a célt elérték be kell fejezni a kezelést. Amennyiben az elfogadható cél kéreghormon-adagolással 6–12 hónapos időközben nem valósul meg, akkor kortikoszteroid-rezisztens sarcoidosis áll fenn, amelyet más módszerekkel kell kezelni, mert a hosszú ideig tartó szteroidterápia kedvezőtlen mellékhatások rizikóját képezi.

A szokásos terápia napi 0,6–0,8 mg prednisolon/ttkg-mal kezdődik, annak függvényében, hogy a folyamat hogyan reagál. A dózis csökkentése 2–6 hét után kezdhető el, a sebességét úgy megválasztva, hogy a terápia 6 hónap után befejeződjék. Az induló dózis, az összdózis és a terápia időtartamára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált tanulmányok. A protokoll tapasztalati tényen nyugszik. Több további tanulmány alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a kortikoszteroid-kezelés nem indokolt, mert a kezelt és a nem kezelt betegek hosszú távú eredményei nem különböznek egymástól. Időközben jól dokumentált közlemények kimutatták, hogy a sarcoidosis gyulladásos és terápiához kötött aktivitása a radiológiai típusokkal semmiféle módon nem korelál. Luis Siltzbach a sarcoidosis kortikoszteroid-terápiájának nagy szószólója szerint betegei a kezelés alatt és után jobban érezték magukat, ami nála nagyobb súllyal esett latba, mint a radiológiai lelet.

Ma a sarcoidosissal kapcsolatos gyulladásos jelenségek részleteit ismerjük. Tudjuk, hogy az aktivált leukocyták, amelyek a gyulladásos folyamatokat meghatározzák, egyrészt az érintett szervek funkcióromlását, másrészt pedig a beteget terhelő tünetegyüttest idézik elő. Ezen folyamatok központi részét olyan mediátorok képezik, mint a IL-2, interferon-γ és TNF-α. A kortikoszteroid-kezeléssel a betegek többségénél ezt a folyamatot szupprimálni lehet és ezzel hosszan tartó remissziót sikerül elérni. A gyulladásos mediátorok szuppressziója remisszióval jár együtt és a leukocyták újbóli aktivitása recidívával társul. A radiológiai lelet nem vagy csak gyengén reagál ezen változásokra, úgyhogy korai indikáció felállításához már nem, vagy csak kivételes esetben lehet felhasználni.

Az utóbbi évek jelentősebb, a sarcoidosis kéreghormon-kezeléssel foglalkozó tanulmányait részletesen értékeli a közlemény. *Hunninghake és mtsai* (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994, *149,* 893.) olyan betegcsoportokat analizáltak, akiknél egy megfigyelési fázis után a tüdő funkcióvesztesége volt dokumentálható, amelyet kortikoszteroid-kezeléssel uralni lehetett. Az indikáció felállításával az érintett kollektíva egyértelműen profitált, míg ahol nem volt károsodott a funkció, nem volt szükség a kezelésre. A *British Thoracic Society* nagy multicentrikus tanulmánya (Thorax, 1996, *51,* 238.) a perzisztáló radiológiai lelet alapján egy hosszú ideig (legalább 18 hónapig) és egy rövid ideig (6–9 hónapig) tartó kortizonterápiás csoportra osztotta a vizsgálatba bevont betegeket. A négyéves utánvizsgálatot követően a két csoport már alig különbözött egymástól. Jelen közlemény szerzőjének véleménye szerint az előny, amit a hosszú ideig tartó kezelés eredményezett, nem indokolja a terápiás ráfordítást, az életminőség-korlátozást és a mellékhatások rizikóját. *Gotlieb és mtsai* (Chest, 1997, *111,* 623.) kimutatták, hogy a többszörös recidívákkal járó krónikus terápiát igénylő sarcoidosis-lefolyások a betegek azon csoportjában voltak találhatók, akiket már a kórisme felállításakor kortikoszteroiddal kellett kezelni. A szerzők felvetik, hogy a kezdeti kortikoszteroid-kezelés idézte elő a recidívákat. A sarcoidosis immunpatogenezisének ismerete kontextusában nem lehet egyetérteni ezzel a következtetéssel. A kortikoszteroid hatásokat a központi immunpatogenetikus mechanizmusokra számos esetben dokumentálták. Oki kezelés nem válthatja ki a kortikoszteroid-terápiát és azok a mechanizmusok, amelyek remisszióhoz vezetnek, messzemenően ismeretlenek. Feltételezhető, hogy a kortikoszteroidok olyan immunológiai szabályozó mechanizmusokat segítenek elő, amelyek a spontán remissziónál játszanak szerepet.

A kortikoszteroid-rezisztens esetek számára (amelyek a kezelésre szoruló betegek 10–20%-ában fordulnak elő), nem állnak monoterápiás alternatívák rendelkezésre. A sarcoidosis cyclosporin–A-val, azathioprinnel, methotrexattal, vagy cyclophosphamiddal kezelve egyes esetekben dokumentáltak sikert, de olyan paramétereket, amelyek tartós eljárásmódot és eredményt hozhatnak, nem lehetett kidolgozni. Immunszuppresszív kombinációs terápiák, amelyek lehetővé teszik a kortikoszteroid-kezelés csökkentését rendelkezésre állanak és biztatóak. Nem ismert azonban, melyik az a kombináció, amely a legcsekélyebb mellékhatás- és maximális hatás-ráta mellett eredményez kortizon-megtakarítást. Ebbéli jelöltek az azathioprin, methotrexat, pentoxyfillin és thalidomid kipróbálás alatt vannak.

Amíg a sarcoidosis etiológiai terápiájára nincs mód, perzisztáló tünetek mellett és/vagy az érintett szerv progresszív funkcióvesztesége esetén a kortikoszteroid-kezelést egyéni művészettel kell alkalmazni. A szakirodalom egyértelműen megállapította, hogy ez a betegség hosszan tartó kezelést indikál. Mivel duplavak, placebokontrollos tanulmánnyal formális bizonyítékok nem állnak rendelkezésre, az indikációt a rendelkezésre álló tapasztalati élményekkel kell felállítani és ebben a kortikoszteroid-terápia az elsőszámú választási lehetőség.

[Ref.: Hiánypótló, mértéktartó és reálisan értékelő összefoglaló közlemény, amely csaknem mindazokat a kétségeket és kérdéseket felveti, amivel a sarcoidosis kórisméjének felállítása után naponta szembesülhetünk. Nem foglalkozik azonban kellő súllyal a súlyos és krónikus szteroiddependens sarcoidosis kérdésével. A referens 30 év alatt diagnosztizált 350 betegének 7-8%-át teszik ki ezek az esetek. Ez kórforma többször évtizedeken át igényli a kéreghormon-kezelés tartós fenntartó adását. Ezekben az esetekben ennek elhagyása nagyobb veszélyt jelent a beteg számára, mint a kezelés mellékhatásának rizikótényezője.]

Prugberger Emil dr.

Területen szerzett bakteriális pneumóniák. Reimer, L. G. (Department of Pathology 113, Veterans Affairs Medical Center, 500 Foothill Blvd, Salt Lake City, UT 84148, USA): Semin. Respir. Dis., 2000, *15,* 95–100.

A területen szerzett bakteriális pneumóniák etiológiája állandóan válto-

zik, mivel egyre újabb kórokozókat fedeznek fel. A pneumónia klinikai diagnózis, amelyet az anamnézis, a klinikum és a mellkas rtg-vizsgálata alapján kell felállítani. Az eddigi felfogással ellentétben, a klinikum alapján általában nem lehet az etiológiára biztonsággal következtetni és a rutin laboratóriumi vizsgálatok is inkább csak a betegség súlyosságának/a kórházi beutalás szükségességének eldöntésében segítenek. A pneumónia kórisméjét – kevés kivételtől eltekintve (neutropenia, súlyos dehidráció) – a mellkas-rtg-vizsgálattal *bizonyított* infiltrátum esetén kell kimondani.

Mikrobiológiai vizsgálatokkal csupán a pneumóniás betegek kétharmadában lehet az etiológiai diagnózist meghatározni. Ennek okai: a vizsgálat köpet gyakran nem mélylégúti eredetű, a beteg a köpet vizsgálatát megelőzően már antibiotikus kezelésben részesült, illetve a rutinszerűen alkalmazott laboratóriumi módszerek nem alkalmasak az aktuális kórokozó kimutatására. A területen szerzett pneumóniák (CAP) leggyakoribb bakteriális okai: S. pneumoniae, H. influenzae, Legionella sp. és M. pneumoniae, de a baktériumok további széles skálája szerepelhet még etiológiai ágensként, mégpedig különböző földrajzi területeken és eltérő immunológiai állapotban lévő betegek esetében igen változó gyakorisággal. A tüdőgyulladásban szenvedő betegek kórtörténetének ismerete jelentős segítséget nyújthat a feltételezett etiológia meghatározásához. A mikrobiológiai laboratórium feladata az, hogy segítsen az aktuális patogént felderíteni és nem az, hogy a pneumónia diagnózisát igazolja, vagy kizárja.

A pneumónia etiológiájának megállapítására leggyakrabban köpetvizsgálatot végeznek, bár ennek a szenzitivitása és specificitása egyaránt alacsony. Ezek javítására számos kísérlet történt, amelyek közül a köpet Gram-festése (mélylégúti-e az anyag?) és a domináns baktériumflóra meghatározása (ez utóbbi az empirikus terápia alapját is képezheti) bizonyult a leghatékonyabbnak. A nem mélylégúti köpetet *nem érdemes tenyészteni,* hanem mielőbb új anyagot kell a laboratóriumba küldeni.

A köpet vizsgálatával kapcsolatos problémák miatt, az Amerikai Mellkasi Betegségek Társasága 1993-ban úgy foglalt állást, hogy enyhe lefolyású, ambulánsan kezelhető pneumóniás beteg esetében nem kell a bakteriológiai diagnózis meghatározására törekedni. A pneumónia magas incidenciája és a kezelésére használt széles spektrumú antibiotikum-használat gyakorisága, valamint a baktériumok növekvő antimikrobás rezisztenciája miatt 1998-ban az Amerikai Fertőző Betegségek Társasága azt javasolta, hogy minden CAP esetben el kell végezni a köpet Gram-festését és adekvát minta esetén a tenyésztést is. Klinikailag súlyos pneumónia esetén – akár invazív úton is – mindenképpen etiológiai diagnózis felállítására kell törekedni és lehetőség szerint a gyógyszerérzékenységi vizsgálatot is el kell végezni. A lehetséges patogének antibiotikum-rezisztenciájának ismerete megkönnyíti az empirikus kezelés megválasztását, csökkenti a széles spektrumú antibiotikum-használatot és mérsékli a rezisztens kórokozók kialakulásának esélyét.

Károlyi Alice dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Az orvosi embléma kérdése és a dracunculiasis Egyiptomban

T. Szerkesztőség! Nemrégiben megjelent a Horus rovatban egy érdekes cikk, amely a kígyó szerepét tárgyalta az orvostudomány történetének különböző korszakaiban. Az orvosi emblémával kapcsolatban szeretnék néhány megjegyzést hozzáfűzni.

Az utóbbi évtizedekben elterjedőben van egy olyan elképzelés, mely szerint ez az embléma nem az Aszklépius kígyót ábrázolja, hanem a fonalféreg botra tekerésének antik auctorok által is feljegyzett orvosi műveletét hivatott megörökíteni [először: (11) később például, a betegséggel kapcsolatos bővebb információkkal: (1, 15)]. A fonalféreg kígyóval történő azonosításának a lehetősége egyébként érdekes módon a zsidó-keresztény szimbolikában is felmerült (10). Bár első pillanatban egy kicsit meglepő ez az osztályozás, ha azonban a fonalféreg természetét és kezelésének ősi módjait ismerjük, könnyen elképzelhetővé válik.

Mint a fonalféreg neve is mutatja, a kifejlett féreg fehér, fonalszerű – 2 mm átmérőjű – parazita, amelyet sokan, többek között az egyiptomiak éppúgy kígyónak tartottak, mint például a viperát vagy a kobrát. A fonalféreg hosszúsága, felépítése indokolhatta, hogy a kígyók kategóriájába sorolják őket. Életciklusa két gazdához is kötődik: az állóvízben lárvává fejlődő peték a Cyclops nevű vízibolhában tenyésznek egészen addig, míg a vízzel együtt az ember meg nem issza őket. A bolha megemésztése után a Dracunculis medinensis lárvája a nyombél nyálkahártyáján át behatol a kötőszövetekbe, majd kb. egy év alatt ivaréretté érik, párzik és üríti spóráit. A 2 cm hosszúra megnövő, kifejlett hímek párzás után elpusztulnak, a nőstények a subcutan szövetekbe vándorolnak és ott akár 1 m hosszúra is megnőnek. Ez alatt az idő alatt a nőstény rendszerint a lábszáron lefelé halad és többnyire a bokatájon és a lábhát felső részén szokta áttörni a bőrréteget. Ez bőrpír- és duzzanatképződéssel kezdődik. Mintegy 24 óra alatt kifejlődik a papula, amely 2–7 cm átmérőjű. Néhány nap alatt felhólyagosodik, bullosussá válik. Ezekben a napokban általános tünetek a foltos bőrpír, viszketés, hányás, hasmenés vagy asztmás roham, amelyek a hamarosan bekövetkező spontán ruptura után enyhülnek. Ekkor kezdődik a fekélyesedés. Amikor az ember lába vízzel érintkezik, a féreg a víz hatására üríti spóráit, amik azután a vízben tovább fejlődve ismét a cyclopsok táplálékává válnak.

Néprajzi megfigyelések alapján tudjuk, hogy a kifejlett nőstény fonalfé-

reg eltávolításának egyik módja, hogy a féreg daganatban kibukkanó részét kis pálcára helyezik, majd óvatosan, lassan rátekerik erre az emberi testben lévő hosszú, ruganyos testet. A művelet mintegy 3 hetet vesz igénybe. Ha sikerül egészben kihúzni a férget úgy, hogy semmilyen része nem marad benn és nem is fertőződik el a seb kezelés közben, vagy a gyógyulás folyamán, akkor utóhatások nélkül, teljesen egészséges lesz a páciens (például 13). A gyógyítás leghatékonyabb útja azonban a megelőzés. A megfelelő minőségű ivóvíz biztosításával a fonalféreggel történő fertőzés veszélye 1–2 év alatt megszüntethető.

Talán a legrégebbi fonalféregre vonatkozó kezelés leírása Egyiptomban maradt fenn: az Ebers papirusz 875. paragrafusában (8, 14). A mai szemmel körülményes stílusú egyiptomi szövegben arról van szó, hogy a féreg okozta duzzanatot megnézve, az orvosnak kötést kell arra helyezni (vö. a nedves kötés gyorsítja az erupciót). Amikor a papulában hullámzó mozgást észlel, akkor *(ds =)* kovakőpengével meg kell nyitnia (obsidián késsel operált például egy idaho indián orvos, akinek betegei komplikációmentesen meggyógyultak – 2) – közben a *(hnwh =)* fogóval? megtartani a férget. A következő feladat az egér *(mndr =)* belsőségeihez(?) hasonló részek kivétele. Ezt pedig egy valószínűleg növényi anyagból készült vágószerszámmal *(= š?s)* kell tenni, úgy, hogy a féreg melletti részeke ne érintse (*Ghalioungui* szerint ezek a rostos tokok [7], *Müller* cikke szerint izomkötegek [13]), és a férget a szentjánoskenyérfa(?) termésével(?) *(= hnwy.t)* megtartsa. A szöveg végén olvasható még az a megjegyzés, hogy nemcsak a fonalszerű résszel kell így cselekedni, hanem a fejhez hasonló résszel is.

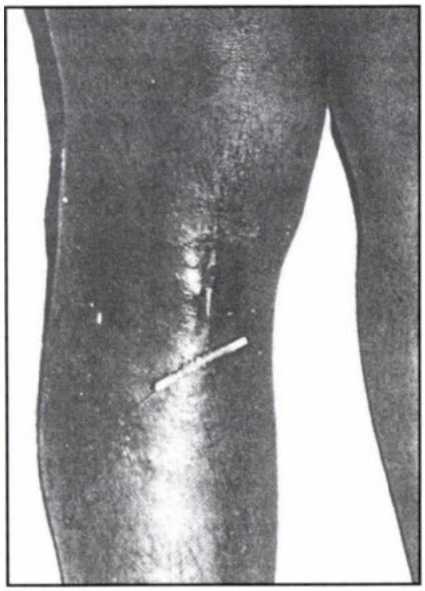
cím:

„Egy duzzanat (??wt) kezelése az ember bármely tagjában.

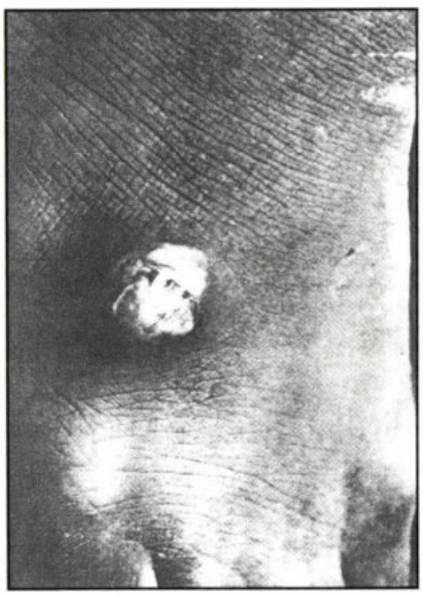
1. lépés:
vizsgálat:
Ha a duzzanatok duzzanatát megállapítod az ember bármely tagjában,
terápia:
kötést kell ráhelyezni.

2. lépés
újabb vizsgálat
Amikor úgy találod, hogy az
(1) jön és megy,
(2) és rátekeredett arra, ami alatta van,
diagnózis:
azt kell mondjad rá: A duzzanat belépése /ez/.
általános terápia
Végezz rajta késes kezelést, úgy,
(1) hogy kovakővel legyen felvágva és
(2) hnw(ḥ?) eszközzel legyen megragadva
kommentár
ti. hnw(ḥ?) eszközzel megragadva azt, ami benne van.
konkrét terápia 1.
Meg kell vágni kovakővel
vizsgálat
Ha egy dolog van benne,
és abban olyan dolgok vannak, mint amilyenek az egér belsőségei? akkor
konkrét terápia 2.
ki kell azt vágni š?s fűvel(?):
1. anélkül amit a fonalszerű tagok eredményeznek / termelnek
a. amelyek a szélén vannak
b. és érintik a húst
2. közben valamilyen szentjánoskenyér hüvelyével (hnwy.t) megragadva.
kommentár:
Ami olyan, mint egy fej, azzal hasonlóképpen van (= áll a helyzet).”

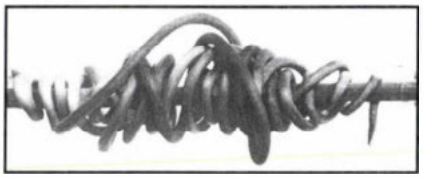
A művelet során több orvosi eszközt használtak. Kés hieroglifa áll a *ds* és *š?s* szavak után, jelezve, hogy ezek vágószerszámok, tehát kések, pengék, szikék stb. A *ds* alapjelentése a kovakő. Nincs benne semmi meglepő, hogy vágtak vele, hiszen – mint *Diodorosz* feljegyezte – még a római korban is kovakő pengéket használtak a balzsamozás során a test megnyitására. A régészeti leletek között is ismert eszköz. Problémásabb a *š?s* szó. Általában növény determinatívummal szokták írni, tehát minden valószínűség szerint egy meghatározott növény lehet, vagy növényekre jellemző tulajdonsággal rendelkező anyag. Nem valószínű, hogy nád volt, mivel a „nádkésre” önálló szó, *„sw.t”* állt a rendelkezésükre. A Smith „sebészeti” papirusz 19. esete alapján színe *dšr* = vörös. A sivatag színét, a gyulladt szemet, lázas arcot, vért is előszeretettel írták le ezzel a szóval. A Berlini orvosi papirusz 112 receptjében a talán epilepsziával azonosítható, démoni eredetűnek tartott *nsj.t* betegség ellen kenőcs alkotó elemeként szerepel a gyökere (= *mnj.t*, mint az *jnhmn* = gránátalmafa, *bḫḫ* = ?, *š?ms* = Pyrethrum?, *k?k?* = ?, *dgm* = ricinus esetében; a gyökér másik megjelölése *w?b*, a *tj-šps* = fahéj és *ḳ3d.t* = meg nem határozott futónövény, talán cucurbitacae esetében használatos). A kés jel alapján valamely részét vágásra használták, mint például a magyar népmesékben annyit emlegetett vasfüvet. Ez azt is jelenti, hogy a „kés” hajlékonysága, alakjának változtathatósága fontos volt, szerepet játszhatott alkalmazásában. *Ghalioungui* curettanak értelmezte. (Ezeken kívül még háromféle orvosi vágóeszköz neve maradt fenn: *ḥp?.t, tk, ḏw-ʿ*.)



1. ábra: Fonalféreg kihúzása pálcikára tekeréssel (JEA 75, 36. tábla)



2. ábra: A fonalféreg okozta hólyagosodás a féreg fejének megjelenése előtt (JEA 75, 36. tábla)



3. ábra: Gyufaszál köré tekert fonalféreg (JEA 75, 36. tábla)

A kiegészítő operációs eszközök neveinek jelentése még bizonytalanabb. A *hnw(ḥ?) szó [= ? fogó (14)] végén bőr jel áll meghatározó jelként, ami bőrre, bőr jellegű anyagra vall. Minthogy a szó más helyről nem ismert, olvasata is kérdéses. A bőr jelzése előtt található hieroglifa egyaránt lehet összesodrott fonalat ábrázoló determinatívum és a szó utolsó betűjét, a „ḥ"*-t jelző írásjel. Az utolsó két hieroglifától eltekintve írásképe megegyezik a *hnw „edényével"* (6). Mivel a szövegben egyértelműen a *ndr „megragad, megfog* szót használják funkciója megjelölésére, feltételezhető, hogy valamilyen fogóeszköz, amit talán bőrből vagy bőrlevélből készítettek: fogó, csipesz, hurok stb. Használata révén a már kibukkant „kígyófej" a kezelés kezelése közben nem húzódhat vissza, sőt inkább kifelé halad. A szót *Westendorf* (18) a *š?s* vágóeszközzel együtt használt *hnwy.t* szóval hozza összefüggésbe, amely a fenti szövegben a birtokviszony és a determinatívum alapján egyértelműen egy növény, a szentjánoskenyérfa (esetleg koloquintus) termése (5). Kérdéses azonban, hogy annak egészére, hüvelyére, magjára vagy valamely más részére vonatkozik-e. Úgy tűnik, hogy ugyanazt, vagy legalábbis hasonló feladatot lát el, csak a kovakő használata közben. Ha a népi gyógyászatban szerzett ismereteinkre gondolunk, még az sem lehetetlen, hogy ez az eszköz a feltekerés által ragadja meg a férget, amely a testben is úgy tekeredett fel *(dḳr.tj)*, mint ahogy két összesodrott *(dḳr.tj)* fonal kinéz. Ebben az esetben a kétféle, különböző „fogóeszköz" alkalmazása azonban éppúgy tudatos lehetett, mint a vágóeszközöké. Ha tehát az utóbbi esetben a termést alkalmazták, ott nagy a valószínűsége, hogy az egyszerű botocska feladatát látja el, bár a szentjánoskenyérfa termésének szétnyitott hüvelye elképzelhető akár fogó, vagy csipesz formában is (nem úgy a koloquintusé, ami a cucurbitaceae családba tartozik, ti. a kutatók a *ḏ3r.t* szó ezen két jelentése között ingadoznak). Kérdéses, hogyan ragadták meg a műtét kezdetén a *hnw(ḥ?)* eszközzel a „kígyót".

Ha igaz az a feltételezés, hogy a *š?s* vágóeszköz növény, nagy a valószínűsége, hogy használat után eldobták. A rituális életre vonatkozó ismereteink alapján ez kovakő pengénél szintén feltételezhető. Az sem valószínű, hogy a szentjánoskenyérfa termését több páciensnél is alkalmazták volna. Ezek az „egyszerhasználatos eszközök" (9) valamiféle sterilitást biztosítottak, legalábbis egyik betegről a másikra nem vittek át fertőzést. Az elfertőződés megelőzésében a lehető legkisebb vágott felület is szerepet játszhatott. Ezek szerint a kezelés a korabeli körülmények között lehető legbiztonságosabban végzett sebészi beavatkozást írja le. Ennek ellenére biztos, hogy gyakran fordult elő, hogy a féreg beleszakadt az emberbe, leggyakrabban a lábszárba, hiszen a petéket ott tudja a fonalféreg a legkönnyebben a vízbe bocsátani. A szakadás csaknem törvényszerűen cellulitist eredményez a migrációs csatornában, amelyhez például arthritis vagy synovitis is járulhatott. Ráadásul a féreg elhalt tagjai mentén akadálytalanul terjedhetnek más fertőzések is, amelyek önmagukban is végzetes következményekkel járhatnak, mint például tetanus, septicaemia, gangrena stb. Ehhez járul, hogy a féreg által károsított szövetekben is lehet gyulladás, amely krónikus tályogosodáshoz, ankylosishoz stb. vezethet. Feltételezik, hogy ezek valamelyike történt például a Kr. e. 1000 körül eltemetett Manchester 1770 múmia életében is, akinek nem sokkal halála előtt mindkét lábát amputálták a térd alatt. CT-vizsgálata során hasfalában elmeszesedett hím Dracunculus medinensis maradványaira bukkantak (4).

Egy *Wells* nevű kutató 92 egyiptomi múmiát vizsgált meg, a Kr. e. 4. ezredtől a Kr. u. 1. ezredig terjedő időszakból és közülük 15-nél figyelt meg olyan elváltozást a tibián, amely kapcsolatba hozható esetleges dracunculiasissal (16). Bár fertőzést az utóbbi kétszáz évben nem jegyeztek fel Egyiptomban (17), a Nílus menti falvakban, forrásokban, nyitott kutakban a korábbi évszázadokban gyakori volt a fonalféreg jelenléte, amely még 1988-ban is mindennapos volt a szudáni Kordofánban (3). Hasonló lehetett a helyzet a fáraók korában is, különösen ott, ahol lépcsős lejáratú, nyitott kutakat használtak (12).

Mivel nemcsak Egyiptomban, de az egész ókori világban gyakorinak tűnik a dracunculiasis megléte, a féreg kitekerése nem tartozhatott a ritka műtétek közé. Nyilvánvaló azonban a fenti leírásból is, hogy speciális eszközöket – hiszen más forrásokban nem említik ezeket – és komoly szakértelmet, gyakorlatot igényelt ennek a módszernek az alkalmazása, tehát minden valószínűség szerint szakemberek végezték csak. Így könnyen összekapcsolódhatott az orvosi szakmával, ami, tekintve, hogy az antik gyakorlat is az egyiptomihoz hasonló volt, a jelvény kialakulását is elősegíthette.

(Ezúton szeretnék köszönetet mondani Balázs Péter dr.-nak a konzultációért.)

IRODALOM: 1. *Adamson, P. B.:* Dracontiasis in antiquity. Med. Hist., 1988, *2,* 204–209. – 2. *Buck, B. A.:* Ancient technology in contemporary surgery. Western J. Med., 1982, *136,* 265–269. – 3. *Cairncross, S., Tayeh, A.:* Guinea worm and water supply in Kordofan, Sudan. J. Ins. Water Environ. Manag., 1988, *2,* 268–274. – 4. *David, R., Tapp, E. (szerk.):* Evidence embalmed. Manchester, 1984, 37–41., 82. old. – 5. *Deines, H., Grapow, H.:* Wörterbuch der Agyptischen Drogennamen. Berlin, 1959, 329–333. old. – 6. *Deines, H., Westendorf, W.:* Wörterbuch der medizinischen Texte, II. Berlin, 1962, 567. old. – 7. *Ghalioungui, P.:* Magic and Medical Science in ancient Egypt. Hoddar and Stoughton, London, 1963, 99. old. – 8. *Hoepper, R.:* Parasites and parasitic infection in early medicine and science. Singapore, 1959, 5. old. – 9. *Kirkup, J. R.:* The history and evolution of surgical instruments. II. Origins, function, carriage, manufacture. Ann. Roy. Coll. Surg., 1982, *64,* 130. – 10. *Markell, E. K., Voge, M., John, D. T.:* Medical Parasitology. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1986. – 11. *Menk, H.:* Symbol für Heilberufe – Askulapschlange oder Medinawurm. Med. Welt, 1974, *25,* 240–241. – 12. *Miller, R. L.:* Dqr, spinning and treatment of guinea worm in P. Ebers 875. JEA, 1989, *75,* 249–254. – 13. *Müller, R.:* Guinea worm disease: epidemiology, control, and treatment. Bul. World Health Organisation 57. – 14. *Nunn, J. F.:* Ancient Egyptian Medicine. London, 1996, 69–71. old. – 15. *Seim, A. R.:* Er medisinens symbol i ferd med a utryddes? (= Kihalóban van a gyógyítás szimbóluma?) Tidsskr. Nor. Laegeforen, 1990, *110,* 3946–3948. – 16. *Sandison, A. T.:* Evidence of infective disease. J. Human Evolution, 1972, *1,* 1219. – 17. *Watts, S.:* An ancient scourge: the end of dracunculiasis in Egypt. Soc. Sci. Med., 1998, *46,* 811–819. – 18. *Westendorf, W.:* Handbuch der Medizin. 1999, 487. old.

Győry Hedvig dr.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2001. január 1. és január 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Alkalmazás
		neve	tart.	
Clotrimazol AL 100 hüvelytabletta	Aliud	clotrimazolum	100 mg	fertőzés elleni szer
Clotrimazol AL 200 hüvelytabletta	Aliud	clotrimazolum	200 mg	fertőzés elleni szer
Dolgit Akut-CAPS kapszula	Dolorgiet	ibuprofen	400 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Yal-Trommsdorff klizma	Trommsdorff	sorbitolum+	13,4 mg+	hashajtó
Fem-Seven 50 transzdermális tapasz	Merck	oestradiolum	1,5 mg	nőgyógyászati készítmény
Fem-Seven 75 transzdermális tapasz	Merck	oestradiolum	2,25 mg	nőgyógyászati készítmény
Fem-Seven 100 transzdermális tapasz	Merck	oestradiolum	3 mg	nőgyógyászati készítmény
Herceptin 150 mg por infúzióhoz	Roche	trastuzumabum	150 mg	daganatellenes szer
Noctamid 0,5 mg tabletta	Schering	lormetazepamum	0,5 mg	altatószer
Noctamid 1 mg tabletta	Schering	lormetazepamum	1 mg	altatószer
Noctamid 2 mg tabletta	Schering	lormetazepamum	2 mg	altatószer
Penstabil por szuszpenzióhoz	Galena	ampicillinum	4,6187 g	antibiotikum
Diclofenac Uno-Ratiopharm retard filmtabletta	Ratiopharm	diclofenacum+	125 mg+	nem szteroid gyulladásgátló
Diclofenac-Ratiopharm 100 mg retard kapszula	Ratiopharm	diclofenacum	100 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Enbrel 25 mg injekció	Wyeth Whitehall	etanerceptum	25 mg	immunszuppresszív
Cephalexin Merck 250 mg kapszula	Merck Generics	cefalexinum	250 mg	antibiotikum
Cephalexin Merck 500 mg kapszula	Merck Generics	cefalexinum	500 mg	antibiotikum
Feldene Flash szublingvális tabletta	Pfizer	piroxicamum	20 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Algopyrin 500 mg tabletta	Sanofi-Synthélabo	metamizolum	500 mg	fájdalom és lázcsillapítószer
Algopyrin 1 g/2 ml injekció	Sanofi-Synthélabo	metamizolum	1 g/2 ml	fájdalom és lázcsillapítószer
Algopyrin 2,5 g/5 ml tabletta	Sanofi-Synthélabo	metamizolum	2,5 g/5 ml	fájdalom és lázcsillapítószer

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetése után- kerülhetnek forgalomba.

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

HÍREK

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** *2001. április 2-án,* 14.30 órai kezdettel tudományos ülést tart az ORFI Lukács Klubban, melynek programja:
Dr. Gyulai Franciska: Reumatológiai esetek ügyeleti ellátása.

Budapest Neuropszichiátriai Symposium
Depressio neurológia – depressio neurológiai megbetegedésekben
Budapest, margitszigeti Grand Hotel
2001. április 6.

Szervező: OPNI és az Agria Produkció Kft.
Programigazgató: Prof. Dr. Halász Péter, OPNI, Tel.: 1/391-5436, Fax: 1/391-5438
Regisztráció: Molnár Rita, Agria Produkció Kft., Tel.: 1/279-1536 Tel./Fax: 1/386-6342, M: 30/221-7977
http://www.ap.hu
E-mail: agria@ap.hu
Symposium jegy ára: 4000.- Ft, ami magában foglalja az ebédet, a kávészüneteket, az előadások látogatását, az előadások írásos anyagát és a kiállítás megtekintését.
Szakmai főtámogató: Pfizer Kft.
Szakmai támogatók: Bayer Hungaria Kft., Lundbeck Hungaria Kft., Pharmacia Kft., Richter Gedeon Rt., Sanofi-Synthelabo Rt., Solvay Pharma Kft.
Támogatók: telnet Magyarország Rt.

Budapest Neuropszichiátriai Symposium
Program
Moderátor: *Prof. Dr. Halász Péter*
8.00–10.00 Regisztráció
10.00–10.10 Megnyitó:
Dr. Veér András, OPNI
10.15–10.45 *Dr. Bánki Csaba:* A depresszió neurobiológiája
10.45–11.15 *Prof. Dr. Janka Zoltán:* A depresszió gyógyszeres kezelésének elmélete és gyakorlata
11.15–11.45 *Dr. Richmer Zoltán:* Krónikus megbetegedések, depresszió, öngyilkosság
11.45–12.10 *Dr. Arató Géza:* Depresszió és szexuális diszfunkciók összefüggései
12.10–12.45 Kerekasztal-megbeszélés
12.45–14.00 Ebéd

14.00–14.30 *Dr. Szádóczki Erika:* Depresszió epidemiológiája neurológiai megbetegedésekben
14.30–15.00 *Dr. Harcos Péter:* Post-stroke depresszió
15.00–15.30 *Dr. Bokor Magda:* Parkinson és depresszió
15.30–16.00 Kávészünet, kiállítás megtekintése
16.00–16.30 *Dr. Tajti János:* Depresszió és a fájdalom-szindrómák
16.30–17.00 *Dr. Eisler Olga:* Epilepszia és depresszió
17.00–18.00 Kerekasztal-megbeszélés
18.00 Fogadás

II. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság és Nőorvosok Teniszbajnoksága
2001. április 20–21. Hotel Lido
(1031 Budapest, Nánási út 67.)

A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre második alkalommal rendezi meg a Magyar Orvosok Országos Fallabda Bajnokságát a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben. Ezzel egyidőben ugyanott nőgyógyász szakorvosok részére teniszbajnokságot is szervez.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 3 000 Ft/fő (sportáganként)
5 000 Ft/fő (mindkettőre)
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni. A Fallabda Bajnokság és teniszverseny teljes bevételét a szervezők a „Hyperthermiával a Rák ellen" alapítvány javára ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda
Telefon: 374-7030, 331-5627
Fax: 312-1582
E-mail: benyhe@congress.blavo.hu

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™ ORKI által minősített speciális amerikai thermoterápás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%" egy klinikai teszt eredménye. Keressék a patikákban. A patikák a legnagyobb gyógyszer-nagykereskedőktől rendelhetik meg. Kérjük ajánlják betegeiknek! BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása! Sax Kft., Tel.: 409-3643,
E-mail: saxkft@gepaard.net

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Szent Margit Kórház** Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztályára *aneszteziológiai szakorvost, vagy szakvizsga előtt álló orvost* keres. Bérezés megegyezés szerint.
Jelentkezés: Szent Margit Kórház,
1032 Budapest, Bécsi út 132. Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály, dr. Rőth Tibor osztályvezető főorvosnál.

A **XV. ker. Önkormányzat Egészségügyi Intézmény Szakorvosi Rendelőintézetébe** keres azonnali belépéssel: *reumatológus szakorvost, szemész szakorvost, fül-orr-gégész szakorvost, gyermek-fogszakorvost, röntgen-szakorvost, gyógytornászt, védőnőt.*
Jelentkezni a XV. ker. Önkormányzat Egészségügyi Intézménye főigazgató főorvosánál, dr. Neszt Kálmánnál lehet, naponta 9-15 óra között a 307-6267-es telefonszámon, illetve személyesen 1152 Budapest, Rákos út 73–75. szám alatt található rendelőintézet I. emeleti igazgatóságán.

Bács-Kiskun Megyei TB finanszírozott vállalkozói vegyes fogorvosi praxis joga eladó.
Telefon: 06-76-353-262 este.

A **Keszthelyi Városi Kórház** pályázatot hirdet a *Belgyógyászati Osztályra szakorvos,* illetve *szakvizsga előtt álló kollégák* részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.
Pályázat benyújtása: dr. Szenkovszky Adrienne mb. igazgató főorvosnak,
8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Érdeklődni: a 311-060/1100 telefonszámon lehet.

Keszthely Város Önkormányzata *pályázatot hirdet* a Városi Kórház *igazgató-főorvosi beosztásának* betöltésére.
Az igazgató-főorvos feladatköre:
– az intézmény szervezeti egységeinek irányítása és munkájuk összehangolása,
– az orvos-szakmai, ápolási és gazdasági tevékenység ellenőrzése és az ennek kapcsán szükségessé váló intézkedések megtétele,
– a beruházásokkal és átszervezésekkel (korszerűsítésekkel) kapcsolatos koncepciók kialakítása, a végrehajtás irányítása, szervezése és ellenőrzése,
– munkáltatói jogok gyakorlása a közvetlen irányítása alá tartozó dolgozók felett,
– szakmai továbbképzések irányítása,
– egyéb, a hatályos jogszabályokból és a fenntartó döntéseiből adódó feladatok végrehajtása.
Pályázati feltételek: büntetlen előélet, orvostudományi egyetemi végzettség, egészségügyi menedzseri végzettség, illetve nyilatkozat arról, hogy e végzettség megszerzését a pályázó 3 éven belül vállalja, legalább 5 éves szakmai és 2 éves vezetői gyakorlat, nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagba a pályázat elbírálásában részt vevők betekinthetnek.
A megbízás határozatlan időre szól.
Pályázni csak részletes szakmai önéletrajz és az intézmény vezetésének elképzeléseit tartalmazó vezetési program, diplomamásolat és 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány benyújtásával lehet.
Bérezés: a közalkalmazottak jogállásáról szóló, 1992. évi XXXIII. törvény alapján, megegyezés szerint.
A pályázat elbírálásának határideje: a pályázat benyújtási határidejét követő 30 napon belül.
Az állás betölthető: az elbírálást követően azonnal. A pályázatot az Egészségügyi Közlönyben történt megjelenéstől számított 30 napon belül lehet benyújtani Keszthely Város Polgármestere címére (8360 Keszthely, Fő tér 1.).

Fresenius Medical Care Dialízis Center Kft. salgótarjáni dialízis központjába azonnali belépéssel *nefrológus,* ill. *belgyógyász szakorvost* keres.
Esetleges lakásprobléma megoldásában a cég támogatást nyújt!
Jelentkezni szakmai önéletrajzzal dr. Pethő Ferenc orvos-igazgatónál.
Cím: FMC Dialízis Központ,
3100 Salgótarján, Füleki út 64.
Tel.: 06-32-421-222

ORFK Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet Orvosszakértői Osztálya keres *orvos végzettségű, patológus vagy igazságügyi orvostani szakvizsgával rendelkező,* vagy *ezen szakvizsgák valamelyike előtt álló munkatársat* kórszövettani, humánbiológiai vizsgálatok végzésére.
A jelentkezés feltételei: magyar állampolgárság, büntetlen előélet, kórszövettani vizsgálatokban való jártasság.
A jelentkezést önéletrajzzal kérjük ORFK Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet, Orvosszakértői Osztály, 1903 Budapest, Pf. 314/4. címre megküldeni.
Telefon: 252-7000/14-049 mellék

A **Nagykátai Szakorvosi Rendelőintézet** igazgató főorvosa pályázatot hirdet rendelőintézetnél jelenleg üres *belgyógyász szakorvosi állás* és *laboratóriumi szakorvosi állás* betöltésére.
Bérezés: a Kjt. szerint.
Állás betölthető: azonnal.
Pályázat benyújtásának határideje: 1 hónap.
Szakorvosi Rendelőintézet, 2760 Nagykáta, Dózsa György út 46.
Érdeklődni lehet: 06-29-440-059-es telefonon, dr. Ladányi György igazgató főorvosnál.

*Az első valóban napi egyszeri készítmény, amely a COX-2-t gátolja, a COX-1-et nem**

Az osteoarthritis (arthrosis) kezelésére.

Korszakváltás a fájdalomcsillapításban és a gyulladáscsökkentésben



- **A nagy dózisban adott NSAID-ok (3x50mg diclofenac[1,2] és 3x800mg ibuprofen[2,3]) hatóereje**
- **Az új COXIB osztályra jellemző kitűnő gastrointestinalis biztonságosság**
- **Valóban napi egyszeri gyógyszer – a betegek széles köre számára**
- **Kedvező tolerálhatóság**

*A VIOXX® semmilyen dózisa mellett sem mutattak ki statisztikailag szignifikáns COX-1-gátlást emberben

Kérjük, hogy felírás előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

Referenciák:
1. Cannon GW és mtsai. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (5): 978–987
2. Saag K és mtsai. *Arch. Fam. Med.* 2000; 9: 1124-1134
3. Day R. és mtsai. *Arch. Intern. Ted.* 2000; 160 (12): 1781-1787

MSD

MSD KFT.*
1126 Budapest
Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 1-224-8200
Fax: 1-224-8288

1X ADVA 1 TELJES NAPRA

VIOXX®†

(rofecoxib, MSD)

Célzott Erő, Egyszerűen

* A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. 2001
Minden jog fenntartva. 01-02-VOX-01-H-04-J

KERESSEN FEL BENNÜNKET A VILÁGHÁLÓN: http://www.merck.com

NITROMINT®

TERMÉKCSALÁD

tapasz

aeroszol

retard tabletta

szublingvális tabletta

... helyes irány



a nitrát terápiában

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
1146 Budapest, Hungária krt. 179-187.
Tel.: 469-2222 e-mail: marketing.opr@egis.hu

További információért kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!