ORVOSI HETILAP

A l a p î t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 40. szám 2001. október 7.

490 Ft

Sugár agysebészet a XXI. század hajnalán:
a gamma-kés C-modell automata pozícionáló robotrendszerrel 2181

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Gastrocolius tumornövekedési dependencia? 2193

Bartonella-infekciók szokatlan megjelenési formái 2197

KLINIKOPATOLÓGIAI ESETISMERTETÉSEK

A pancreas lymphoepithelialis cistája 2201

HORUS

Rejtettkincsek a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi
és Egészségtudományi Centrum Könyvtárában 2205

Baráth Jenő professzor életművéről 2206

Bécsi magyar nőgyógyászok 2211

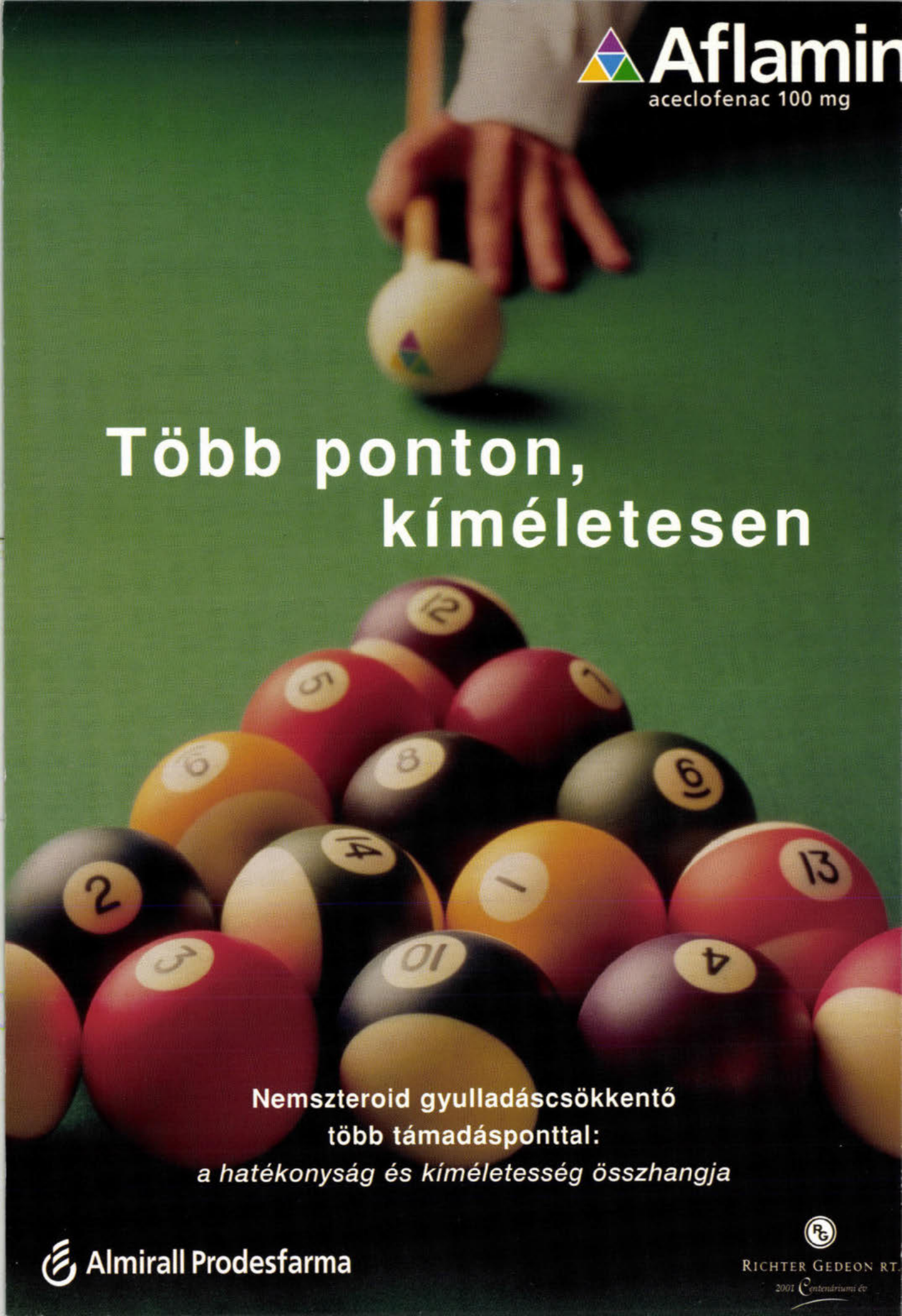
AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Weisz Ede dr.: A gyomortáji bordaközi ponatios jelenségekről 2213

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 40 • 2177–2240 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus


Aflamin
aceclofenac 100 mg
Több ponton,
kíméletesen
Nemszteroid gyulladáscsökkentő
több támadásponttal:
a hatékonyság és kíméletesség összhangja
Almirall Prodesfarma
RICHTER GEDEON RT.
2001 Centenáriumi év

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 40. szám – 2001. október 7.

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., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly 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., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Tanácsadó Testület • Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), 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. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál 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

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1099 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 40. szám – 2001. október 7.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

Oktober 7., 2001. Volume 142. No. 40.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Sugár agysebészet a XXI. század hajnalán: a gamma-kés C-modell automata pozícionáló robotrendszerrel
Szeifert György dr., Levivier, Marc dr., Kondziolka, Douglas dr., Lunsford, Dade dr., Brotchi, Jacques dr., Nyáry István dr. 2181

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Gastrocolicus tumornövekedési dependencia?
Csiky Miklós dr., Brenda Zsolt dr. 2193

Bartonella-infekciók szokatlan megjelenési formái
Tokodi István dr., Máj Csilla dr., Deák Judit dr., Gyetvai Béla dr., Lakatos Béla dr., Simon Gábor dr. 2197

KLINIKOPATOLÓGIAI ESETISMERTETÉSEK

A pancreas lymphoepitelialis cystája
Székely Eszter dr., Tarján Zsolt dr., Csapó Zsolt dr. 2201

HORUS

Rejtett kincsek a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum Könyvtárában
Ódorné Gracza Tünde 2205

Baráth Jenő professzor életművéről
Vértes László dr., Horváth Imre dr. 2206

Bécsi magyar nőgyógyászok
Emed, Alexander 2211

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Weisz Ede dr.: A gyomortáji bordaközi phonatios jelenségekről
Kommentár: Nagy Viktor dr. 2213

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2217

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2235

HÍREK 2237

OH-QUIZ 2238

Radiosurgery with the Leksell Gamma Knife® Model–C
Szeifert, Gy., Levivier, M., Kondziolka, D., Lundford, D., Brotchi, J., Nyáry, I. 2181

CLINICAL STUDIES

Is gastrocolic tumour growing dependency a supposition or a possibility?
Csiky, M., Brenda, Zs. 2193

Atypical appearances of bartonella infection
Tokodi, I., Máj, Cs., Deák, J., Gyetvai, B., Lakatos, B., Simon, G. 2197

CLINICOPATHOLOGICAL CASE REPORTS

Lymphoepithelial cyst of pancreas
Székely, E., Tarján Zs., Csapó, Zs. 2201

HORUS

Hidden treasures in the medical and health sciences library of Pécs University
Ódorné, Gracza, T. 2205

On professor Jenő Baráth's M. D. work-life
Vértes, L., Horváth, I. 2206

Hungarian gynaecologists in Vienna
Emed, Alexander 2211

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY

Weisz, E.: On the intercostal phenomenon during sound formation near the stomach
Commentary: Nagy, V. 2213

FROM THE LITERATURE 2217

DRUG NEWS 2235

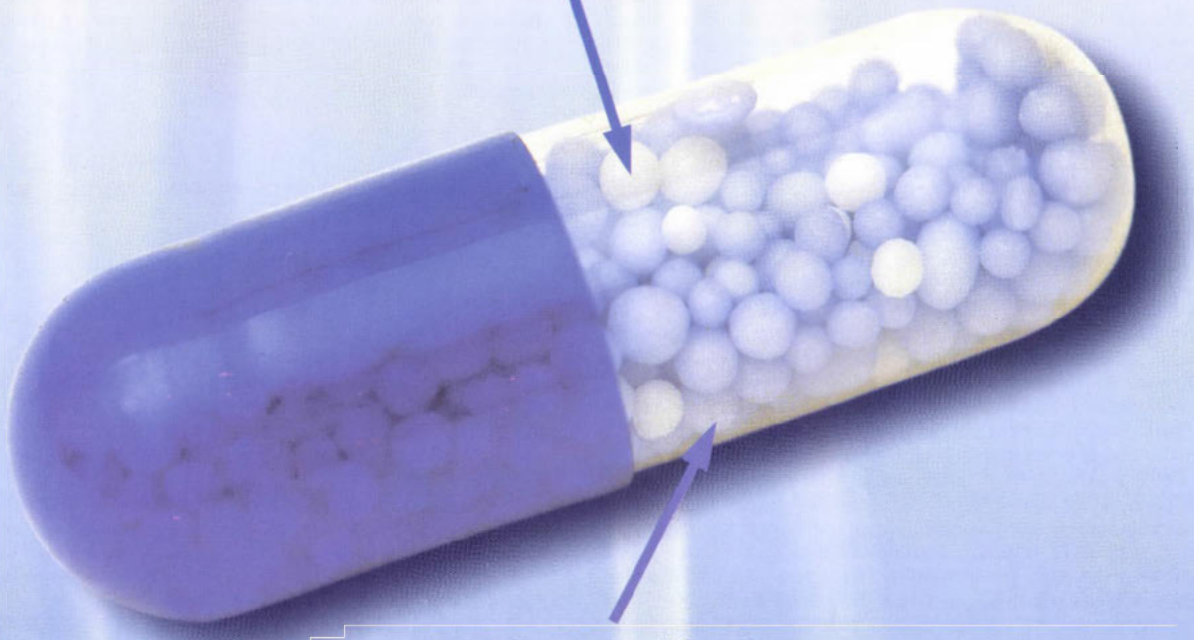
NEWS 2237

OH-QUIZ 2238

Kálium csúcsformában

KALDYUM® retard

Fehér pellet:
gyors K^+-szint korrekció



Kék pellet:
egyenletes vérszint

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt.
További információ: Termék Osztály, 1146 Budapest, Hungária krt. 179-187
Tel.: 469-2222 e-mail: marketing.opr@egis.hu

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 tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

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 város 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 klinikaformakológiai 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 részt 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 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 beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

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.

Kérjük a tisztelt Szerzőket, hogy a kéziratokhoz a szöveget a jövőben – amennyiben lehetséges – digitális formában (floppyn) is szíveskedjenek mellékelni.

Sugár agysebészet a XXI. század hajnalán: a gamma-kés C-modell automata pozícionáló robot rendszerrel*

Szeifert György dr.[1,2], Levivier, Marc dr.[2], Kondziolka, Douglas dr. [3], Lunsford Dade dr.[3], Brotchi, Jacques dr.[2] és Nyáry István dr.[1]

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (főigazgató: Nyáry István dr.)[1]
Centre Gamma Knife, Université Libre de Bruxelles, Hôpital Académique Erasme, Brüsszel, Belgium (igazgató: Jacques Brotchi dr.)[2]
Center for Image-Guided Neurosurgery, Presbyterian University Hospital, University of Pittsburgh, Pennsylvania, U.S.A. (igazgató: Dade Lunsford dr.)[3]

A stereotaxiás sugársebészet célja „a kóros, vagy normális sejteket tartalmazó meghatározott céltérfogat teljes és pontos megsemmisítése egyszeri, nagy dózisú sugárkezeléssel, a környező szövetek károsítása nélkül". Ez a hatás több, egyenként kis energiájú sugárnyalábnak a célpontra való precíz fókuszálásával érhető el. Három különböző technika alkalmazható erre a célra: a lineáris gyorsító (accelerator, LINAC), a Bragg-peak (vagy protonsugár), és a gamma-kés sugársebészet. A Leksell gamma-kés® (LGK) olyan kifejezetten agysebészeti célokra készített eszköz, amely a koponya megnyitása nélkül roncsolja el a kívánt szöveteket. Biológiai hatását egy félgömb mentén elhelyezett, a középpontba centrált, 201 db ^{60}Co izotópforrás ionizáló gamma-sugarain keresztül fejti ki. Az eddigi módszerek közül az LGK bizonyult a legprecízebbnek; 0,3 mm-es találati pontossága különösen alkalmassá teszi finom idegsebészeti beavatkozásokra. A sugár agysebészetet eredetileg funkcionális neurológiai kórképek (gyógyszerrezisztens fájdalom) kezelésére fejlesztették ki, de hamarosan agytumorok és arteriovenosus malformatiók (AVM) váltak ezen eljárás fő célpontjává. Mióta az első egységet 1967-ben installálták Stockholmban, több mint 150 000 beteget kezeltek ezzel a módszerrel a világ jelenleg működő 150 LGK centrumában. Az eddigi klinikai tapasztalatok alapján az LGK a sugár agysebészet „arany standard"-jává vált. 1999 decemberében egy új eszközt, az LGK C-modellt állították üzembe Belgiumban a brüsszeli Erasmus Klinikán, amelyet nem sokkal később két másik centrum követett a Németországbeli Kréfeldben és az USA-ban a Pittsburgh Egyetemen. A fő technikai fejlesztés egy komputervezérlésű robot pozícionáló rendszer (APS), melynek segítségével az egymást követő sugárlövések (impulzusok) célpontja most már automatikusan változtatható a kezelések során, a korábbi mechanikus beállításokkal szemben. Ezáltal olyan egységes digitális láncot alakítottak ki a képalkotástól kezdve a tervezésen keresztül a sugárzás leadásáig, amely tovább növelte a találati pontosságot és nagymértékben lerövidítette a kezelési időt. A szerzők bemutatják a módszer technikai részleteit, és áttekintik a sugár agysebészet fő indikációs területeit.

Kulcsszavak: stereotaxia, sugár agysebészet, gamma-kés C-modell

Radiosurgery the Leksell Gamma Knife® Model-C. The goal of stereotactic radiosurgery by definition is „the delivery of a single, high dose of radiation allowing the precise and complete destruction of chosen target structures containing healthy and/or pathological cells, without significant concomitant or late radiation damage to adjacent tissues". This effect is obtained by the precise focusing of multiple low energy radiation beams crossing at the target. Three different techniques can be used for radiosurgery: linear accelerator (LINAC) based radiosurgery, Bragg-peak (proton) therapy and Gamma Knife radiosurgery. Leksell Gamma Knife® (LGK) is a dedicated neurosurgical device for brain surgery to destroy predetermined intracranial targets through the intact skull. It operates via the radiobiological effect of stereotactically directed, highly focused ionizing gamma-beams of 201 cobalt-60 sources. The LGK offers the best precision of target during irradiation. The mechanical accuracy is about 0.3 mm, which makes it particularly suitable for highly sophisticated neurosurgical interventions. Radiosurgery was originally developed to treat functional neurological disorders, but soon after its introduction cerebral arteriovenous malformations, and brain tumors became the main targets for the technique. Since the first LGK installation at the Sophiahemmet Hospital, Stockholm, Sweden in 1967, over 150 000 patients have already been treated in more than 150 units worldwide. The accumulated clinical experience with the LGK has established this method as the „golden standard" of radiosurgery. In December 1999, a new development, the LGK Model-C was installed at the Centre Gamma Knife, Université Libre de Bruxelles, Hôpital Académique Erasme, Brussels, Belgium. This was followed by completion of two similar units in Krefeld, Germany, and at the Presbyterian University Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, U. S. A. The major innovation in the design of the LGK Model-C is the robotic Automatic Positioning System™, which allows computer-controlled automatic and sequential positioning of multiple shots during treatment. Thus all steps of the procedure are performed through an unbroken digital chain, from stereotactic image acquisition to the control of the irradiation sequence. This represents a significant achievement which increases the accuracy and practicality of the treatment. The technical details of the method are described, and the main treatment indications are reviewed.

Key words: stereotactic brain surgery, radiosurgery, Gamma Knife Model-C

* Készült az „5th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress"-en, Las Vegas-ban (Nevada, U. S. A.), 2001. június 10–13-án, a szerzők által tartott előadások alapján.

Rövidítések: AVM = arteriovenosus malformatio; LINAC = lineáris gyorsító; APS = automata pozicionáló rendszer

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

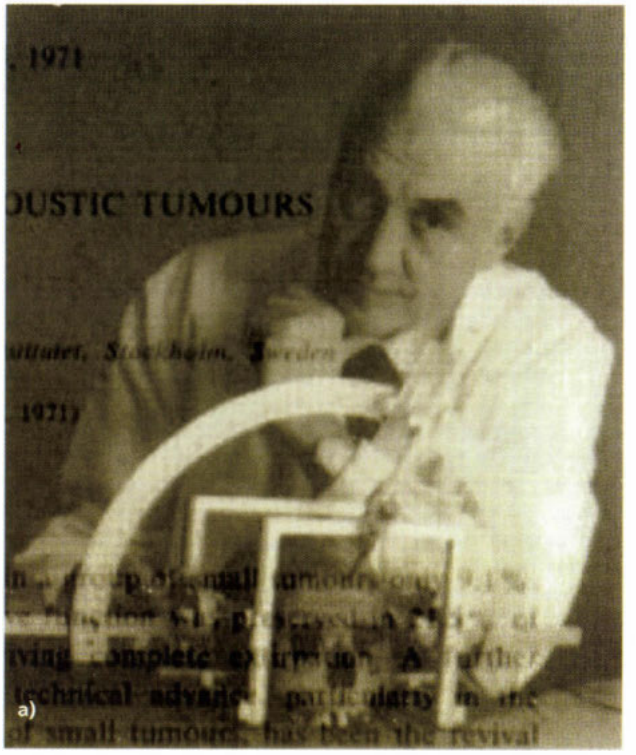
A sugár agysebészet vagy „radiosurgery" terminológia, és a módszer alapelveinek kidolgozása *Lars Leksell* professzor – Herbert Olivecrona tanítványa, és utóda a Karolinska Egyetem idegsebészeti tanszékén – nevéhez fűződik 1951-ből (37). Olivecrona az elsők között kezdett rendszeresen agyi arteriovenosus malformatiókat operálni (48). Az idegsebészet abban az időben még fiatal diszciplina volt, meglehetősen kezdetleges eszközökkel és módszerekkel, aminek eredményeként a műtéti mortalitás a vascularis agysebészetben elérte az 50%-ot is. Tekintve, hogy bipoláris koagulációs technika még nem állt rendelkezésre, a vérzéscsillapítás egyetlen lehetősége az erek lekötése, vagy nyomás alkalmazása maradt. A műtét közbeni, vagy a posztoperatív utóvérzés az idegsebészek legnagyobb, rettegett komplikációjának számított. Ilyen műtéti tapasztalatok késztették a fiatal Leksellt kevésbé invazív módszerek keresésére a koponya megnyitása nélkül. Ehhez azonban szüksége volt az intracranialis célpontok háromdimenziós helyezetének és kiterjedésének pontos térbeli meghatározására.

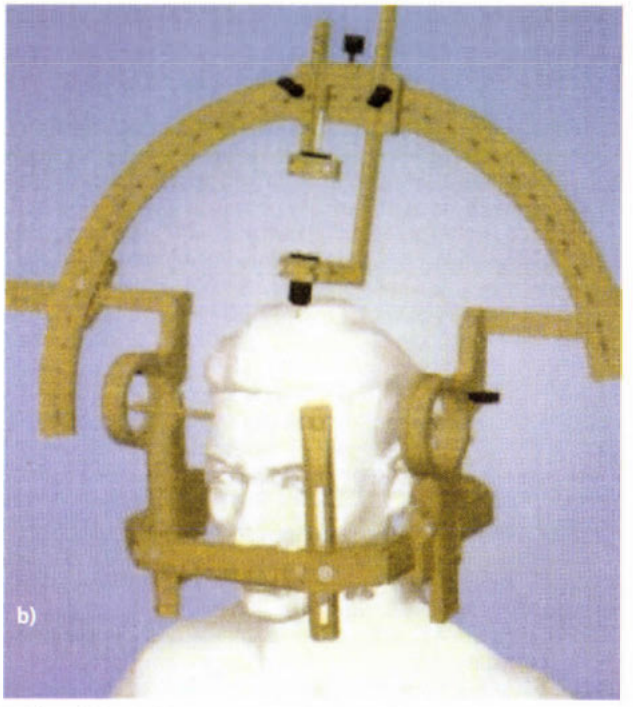
Az alapokat a XVII. századba visszanyúló, *Descart* nevével fémjelzett, „cartesi" x, y, z koordinatarendszerből vette (53). *Horsley* és *Clarke* 1908-as állatkísérletes modelljét (16), majd *Spiegel* és *Vycis* 1947-es humán adaptációját követve (56) dolgozta ki saját stereotaxiás célzórendszerét 1950-ben *(1. ábra)*, melynek segítségével lehetőség nyílt előre megtervezett, mm-es pontosságú agyi beavatkozásokra a zárt koponyán keresztül (36).

A további kutatások során olyan módszereket keresett, amelyekkel körülírt, éleshatárú laesiót lehet létrehozni az agyszövetben. Erre két lehetőséget talált: egyrészt a koponyán kívül elhelyezett sugárforrásokból származó, másrészt pedig az agyba vezetett elektródákon keresztül közvetített roncsoló hatású energiát. Az eredeti elképzelés a stereotaxiás apparátus félkörívéhez adaptált mozgó sugárforráson alapult. Ez a középpontba centrálva és a körív mentén folyamatosan mozgatva nekrotizáló erejű energiát adott a centrumra, míg a környező szövetek a folyamatos mozgás miatt csak tolerálható mennyiségű sugarat kaptak.

Az első terápiás készülék orthovoltos röntgencső volt, amellyel egy trigeminusneuralgiában szenvedő beteget kezeltek sikerrel, majd capsulotomiát végeztek krónikus obscessiv-compulsiv betegségben 1955-ben (38). Ez a berendezés tekinthető a mai modern lineáris gyorsítók elődjének. A továbbiakban kísérletek történtek ciklotronban gerjesztett protonsugár alkalmazására is (32). Az előzőeket azonban az akkori mechanika mellett meglehetősen pontatlannak és a betegágy mellett kifejezetten nehézkesnek találták.

A tanulságokból okulva Leksell kifejlesztette *Börje Larsson* biofizikussal az első, kizárólag agyi beavatkozásokra készült sugársebészeti eszközt, a gamma-kést (39). Ennek elméleti hátterét egy félgömb mentén elhelyezett fix sugárforrások képezték, amelyeket a centrumban rögzített célpontra fokuszáltak, kiküszöbölve ezáltal az alkatrészek mozgásából származó mechanikai pontatlanságokat. Sugárforrásként a röntgensugárral megegyező biológiai hatású, γ-sugarakat kibocsátó ^{60}Co izotópot használták. A több irányból érkező, egyenként kis energiájú sugarak a centrumban összpontosulva pusztító nagyságú energiává összegződnek, míg azon kívül ártalmatlan mennyiséget sugároznak.





1. ábra: (a): Professzor Lars Leksell professzor első stereotacticus rendszerével (b): a napjainkban használatos Leksell Frame Model-G

A gamma-kés prototípusát 1967-ben Stockholmban, a Sophiahemmet Hospitalban állították üzembe, és alkalmazásával az első beteget 1968 januárjában kezelték vele hypophysisdaganat miatt (22). Ez a készülék 179 sugárforrással és két különböző méretű (5 mm és 7 mm) ellipszoid alakú gyűjtőcsatorna –(kollimátor) – rendszerrel rendelkezett. Alapvető feladata rákos betegek gyógyszerrezisztens fájdalmának enyhítése volt gamma-thalamotomiával (39, 58). Rövidesen azonban daganatos elváltozások és AVM-ók kezelésére is megfelelőnek bizonyult. Segítségével az első acusticus tumort 1969-ben, az első AVM-ót 1970-ben, majd az első meningeomát 1971-ben gyógyították (22, 57).

A második prototípust 1975-ben helyezték üzembe a Karolinska Hospitalban; ez már 201 sugárforrással és három kollimátorrendszerrel operált, amelyek 4, 8 és 14 mm átmérőjű gömb alakú laesiót tudtak létrehozni az 50%-os izodózisgörbe mentén. Az arzenál a későbbiekben egy negyedik, 18 mm átmérőjű kollimátorral bővült, és jelenleg is ilyenek vannak forgalomban az eddig használt, ún. U- és B-modellekben (a két típus csak a sugárforrásokat tartalmazó félgömb elhelyezkedési módjában különbözik).

A találmány nyilvánvaló előnyei ellenére is csak lassan győzte meg az orvosi közvéleményt. A tanítványok azonban tovább vitték külföldre is a konstrukciót, és 1985-ben Buenos Airesben a Clinica Del Solban és Sheffieldben a Weston Park Hospitalban majd 1987-ben Pittsburgh-ben a Presbyterian University Hospital-ban, és 1989-ben pedig Charlottesville-ben a University of Virginián kezdték el alkalmazni. Ezek után rohamosan terjedt a nagyvilágban, és a jelenleg működő 150 centrumban már több, mint 150 000 beteget kezeltek gamma-késekkel.

Annak ellenére, hogy a módszer sugárzáson keresztül fejti ki hatását, Leksell úgy érezte, hogy a beavatkozás sokkal inkább idegsebészeti műtét, mint radioterápia. Ezt azzal magyarázta, hogy az idegsebészetben az operáció egyik feladata a kóros terimék elpusztítása az agyban. Ugyanezt a célt el lehet érni egyszeri, nagy dózisú besugárzással is, ami alapvetően különbözik a radioterápia elveitől. Ez utóbbi a rákos és normális sejtek eltérő sugárérzékenységén és eltérő reparációs készségén alapszik. Ahhoz, hogy a reparációs különbséget minél jobban kihasználják, sokszori, kis dózisú frakciókat alkalmaznak. Igy mára a „radiosurgery" terminológia és koncepció világszerte elfogadottá vált a legtöbb idegsebész, onkológus és biofizikus által.

Definíció szerint a szterotaxiás sugársebészet célja: „a kóros vagy normális sejteket tartalmazó, meghatározott céltérfogat teljes és pontos megsemmisítése egyszeri, nagy dózisú sugárkezeléssel, a környező szövetek károsítása nélkül" (34). Jelenleg három különböző külső besugárzási technikát alkalmaznak erre a célra: a LINAC, a Bragg-peak (vagy protonsugár), és a gamma-kés sugársebészetet. Az eddigi módszerek közül a gamma-kés bizonyult a legmegbízhatóbbnak; mechanikai egyszerűsége, valamint precizitása (< 0,3 mm-es találati pontosság) különösen alkalmassá teszik finom idegsebészeti beavatkozásokra, és napjainkra a sugár agysebészet „arany standard"-jává vált. Hasonló, roncsoló sugárhatást lehet kifejteni daganatos betegségek esetében az agyba helyezett, belső izotópforrásokkal is (például ^{125}I-tel); ezt az eljárást nevezzük „brachytherapy"-nak, vagy szövetközi besugárzásnak (20, 49).

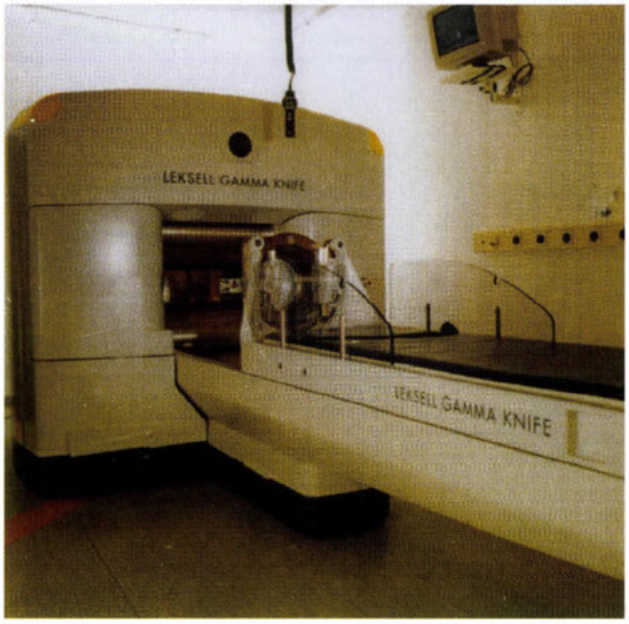
Hazánkban 1991-óta az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet és az Országos Onkológiai Intézet együttműködésében létezik LINAC alapú sugársebészet (12, 13, 17). A Szt. János Kórház Idegsebészeti Osztálya és az Országos Onkológiai Intézet kollaborációja keretében pedig brachyterápiás beavatkozásokat végeznek (42).

A gamma-kés egyelőre Magyarországon továbbra sem elérhető, a környező országok közül legközelebb csak Prágában, Grazban és Bécsben található meg.

Korábbi közleményeinkben a gamma-kések előző generációinak, az U- és B-modelleknek külföldön elért eredményeiről számoltunk be (63, 69). Jelen dolgozat célja a legújabb fejlesztés, az ún. C-modell technikai bemutatása és alkalmazási lehetőségeinek vázolása.

A gamma-kés C-modell

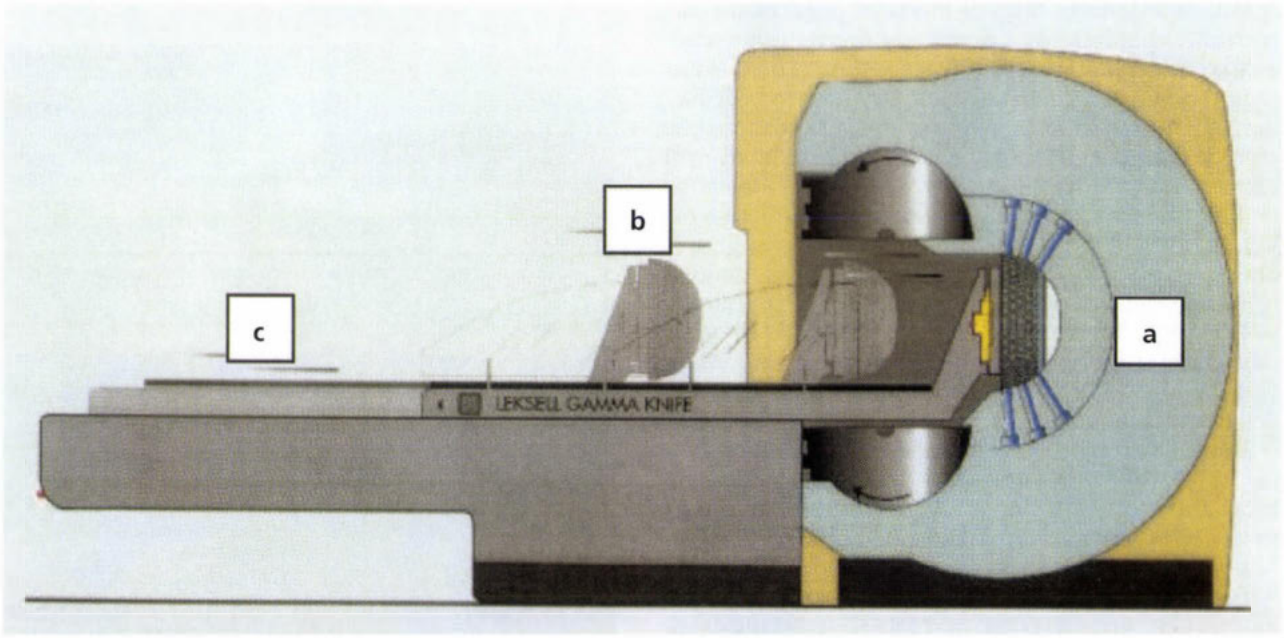
A gamma-kések eddigi történetében a legnagyobb technikai módosítást az elmúlt két év során hajtották végre az ún. C-modell kifejlesztésével *(2. ábra)*. Az első ilyen típust 1999 decemberében helyezték üzembe a brüsszeli Erasmus Klinikán Belgiumban (41), amelyet hamarosan két másik készülék köve-



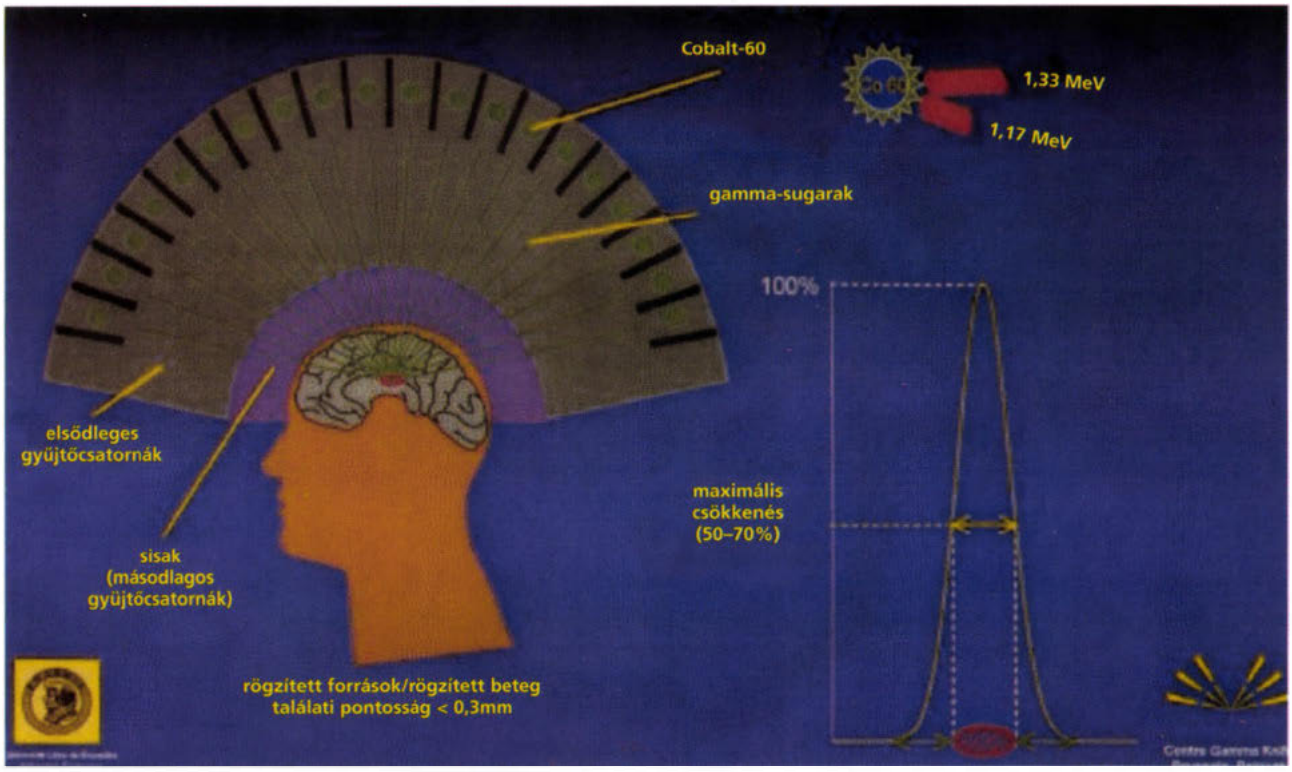
2. ábra: A gamma-kés C-modell (Erasmus Klinika, Brüsszel)

3. ábra: A kollimátorsisak az APS-el (APS™)

tett Krefeldben, Németországban, és a Pittsburgh Egyetemen, az USA-ban. Jelenleg további 10 készülék áll világszerte telepítés alatt (45). A fő technikai újdonság egy komputervezérlésű robot pozícionáló rendszer *(3. ábra)*, melynek segítségével az egymást követő sugárlövések (impulzusok) célpontja most már automatikusan változtatható a kezelések során, a korábbi manuális (mechanikus) beállításokkal szemben. Ezáltal egy egységes digitális láncot alakítottak ki a képalkotástól kezdve a tervezésen keresztül a sugárzás leadásáig, amely tovább növelte a találati pontosságot és nagymértékben lerövidítette a kezelési időt. A gamma-kés C-modell fő részei *(4. ábra)* : a) a sugárzó egység az elsődleges gyűjtőcsatornákkal; b) a másodlagos kollimátorsisak az automata pozícionáló rendszerrel; c) a beteg mozgatására szolgáló csúszó asztal; d) a stereotacticus keret; e) a tervező- (treatment planning) komputer; f) a kezelést vezérlő rendszer. A sugárzó egység tartalmazza az öntöttvas félgömbben elhelyezett 201 db ^{60}Co izotópforrást, melynek gamma-sugárnyalábjait wolframból készült elsődleges és másodlagos gyűjtőcsatornákon keresztül az egység centrumába fókuszáltak *(5. ábra)*. A radioaktív ^{60}Co izotóp lebomlása során egy elektront és egy 1,17 MeV, valamint egy 1,33 MeV energiájú γ-fotont emittál. Az elektront a berendezés elnyeli mielőtt elérné a beteget. A γ-fotonok azonban elegendő energiával rendelkeznek ahhoz, hogy a koponyán keresztül az agyszövetbe hatoljanak, és indirekt ionizáció útján kifejtsék biológiai hatásukat a DNS-molekula károsítása révén. A sugárnyalábok egyenként különböző helyeken lépnek be a koponyába. Ezáltal a normális agyszövetre ártalmatlan mennyiségű energiát közvetítenek, a centrumban található kóros célra (tumor) azonban pusztító hatásúvá összegződnek. Ezt a szummációt használja fel a sugársebészet. A sugárzás maximális intenzitását (100%) a középpontban éri el. A periféria felé haladva az intenzitás eleinte kisebb, majd nagyobb arányban csökken. Az izodózisgörbe (egyazon sugármennyiséget kapó területek %-os összessége a centrumhoz viszonyítva) lineáris gyorsítóknál általában a 70%-nál, míg a gamma-késnél az 50% mentén esik a legmeredekebben, ezért a tervezés határát a céltérfogat és az ép szövetek között leggyakrabban ezek a vonalak képviselik. Az 50–100% közötti régióban a sugárnyaláb éles, szó-



4. ábra: Az LGK C-modell keresztmetszete
a: sugárzó egység az elsődleges kollimátorokkal, b: sisak a másodlagos kollimátorokkal, c: a csúszóasztal



5. ábra: A gamma-kés sugársebészet elvét demonstráló séma

rása csak minimális, míg 50%-on túl energiája hirtelen csökken az ép területek felé, ez képezi a sugársebészeti hatás alapját.

Elméletileg a normális szöveteket érő sugárhatás további csökkenése remélhető változatlan dózisú kóros szövetre adott sugármennyiség mellett (növekvő dózisráta) az ún. mikrofrakcionáció módszerével (35). Ennek lényege az, hogy a céltérfogatot minél több, apró sugárgömbből (izocentrum) alakítjuk ki, és az egymást követő sugárlövések – impulzusok – különböző koordinátáinak átállításához szükséges idő elegendő az ép szövet DNS-ének reparációjához.

A gamma-kés C-modell automata pozícionáló robotrendszere ehhez az emélethez kiváló képességekkel rendelkezik, mert lehetővé teszi a laesio számos kis térfogattal való besugárzását ésszerű kezelési időn belül.

A nagy energiájú besugárzás patológiai következménye kétféle lehet az agyszövetben. Egyrészt degeneratív elváltozásként éles határú, gömb alakú coagulatios necrosisok jönnek létre (33, 72), melyek átmérője a 4 különféle kollimátorrendszer alkalmazásától függően 4, 8, 14 és 18 mm lehet. Ezekből az ún. gamma-laesiókból alakítja ki az idegsebész a tervezés során a megsemmisíteni kívánt céltérfogatot. Ilyen hatással operál tumorok és funkcionális kórképek esetében. Másrészt, proliferatív elváltozások alakulnak ki az erekben és azok környékén, amelyeknek a vascularis gamma-agysebészetben van jelentőségük (55, 61, 75).

Alkalmazási terület

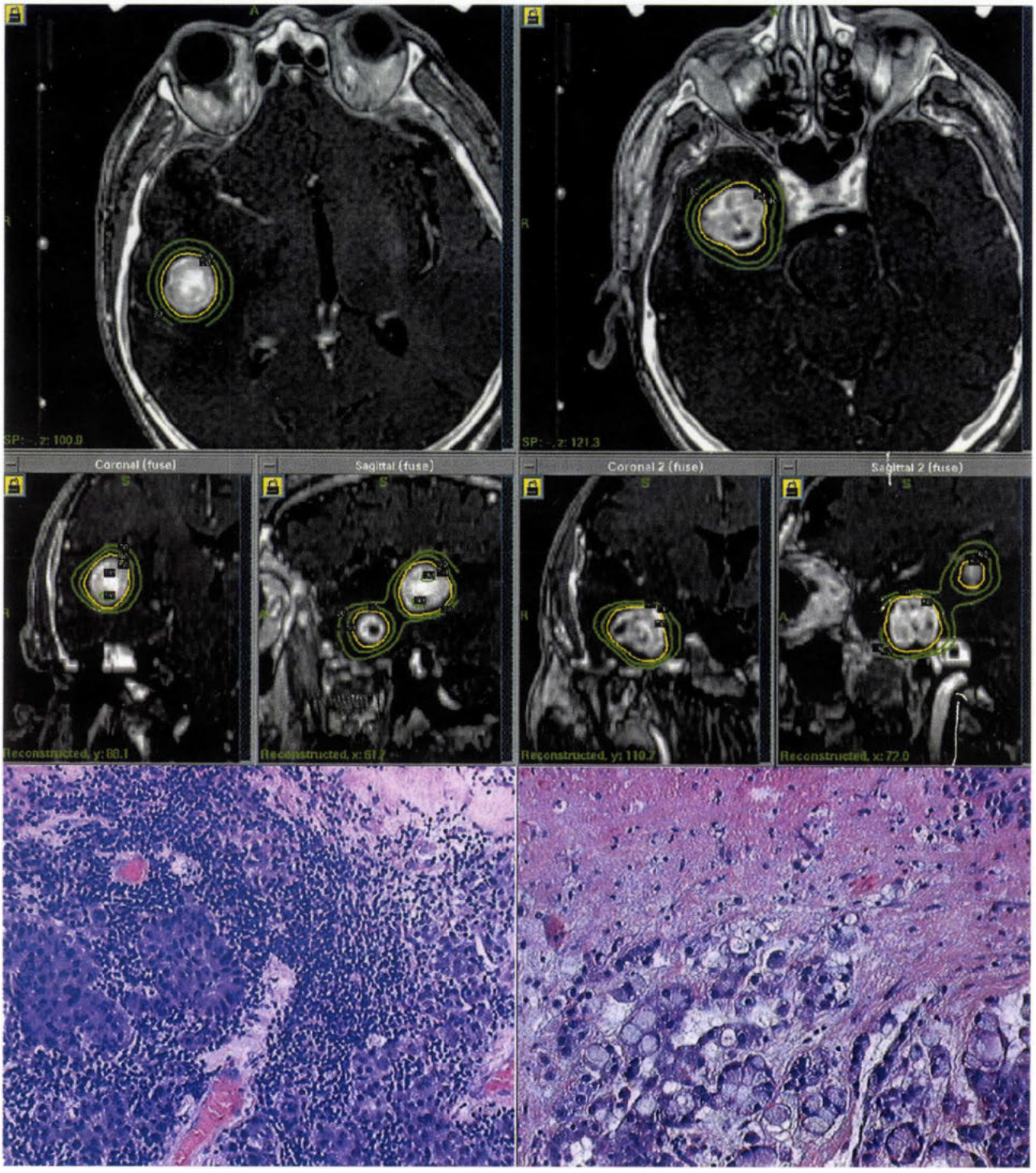
Az utóbbi két évtized technikai vívmányait az idegsebészet a minél kevésbé invazív módszerek kutatására használta fel nehezen megközelíthető, mély agyi régiók patológiás elváltozásainak felkeresésére, a környező ép szövetek lehető legjobb megkímélése mellett. Hála a nagyteljesítményű komputereknek, a fejlett operációs mikroszkópoknak és a modern képalkotó technikáknak, az idegsebészeti beavatkozások ma már háromdimenziós agyi rekonstrukciókon előre megtervezhetők. Az „image-guided" neuronavigációs rendszerek a laesio pontos műtéti lokalizációját és felkeresését segítik (2, 4, 70). Az endoszkópos technikák megjelenése hozzájárult intraventricularis vagy agyalapi struktúrák és elváltozásaik jobb megvilágításához és vizualizációjához (3, 18, 19, 44).

Az elektrofiziológia fejlődése a differenciáldiagnózisban jelent segítséget (6, 23, 65, 66). Mindezen módszerek együttesen a feltárások kiterjedésének és invazivitásának jelentős mértékű csökkenéséhez vezettek (8, 9, 10, 68).

A sugársebészet és a gamma-kés továbbfejlesztve a minimálisan invazív idegsebészet koncepciót most már általános anaesthesia és craniotomia nélkül, komputervezérléssel, a zárt koponyán keresztül operál. Eredeti rendeltetése daganatos betegek gyógyszeresen csillapíthatatlan fájdalmának enyhítése volt thalamotomiával. Napjainkra azonban az

indikációs terület jelentősen kibővült, és folyamatosan tágul az újabb kórképek kezelésével. A módszer alkalmazható elsődleges műtétként, a hagyományos craniotomia alternatívájaként nehezen megközelíthető, nagy operatív kockázattal járó laesiók megsemmisítésére (43). Másodlagos beavatkozásra, például recidív, vagy residualis tumorok esetében, valamint kiegészítő terápiaként egyéb eljárásokhoz, például kemoterápiához vagy frakcionált besugárzáshoz „booster"-ként malignus gliomák esetében. Tekintve, hogy a sugársebészeti technika sugárhatással operál, 3–3,5 cm átmérőnél és 10–15 cm^3 kisebb térfogatú laesiók esetében használható biztonsággal. Nagyobb teriméknél számolni kell az esetleges nemkívánatos sugármellékhatásokkal.

Az indikációs kör manapság alapvetően három területet foglal magába: daganatos elváltozásokat, vascularis malformatiókat és funkcionális kórképeket.

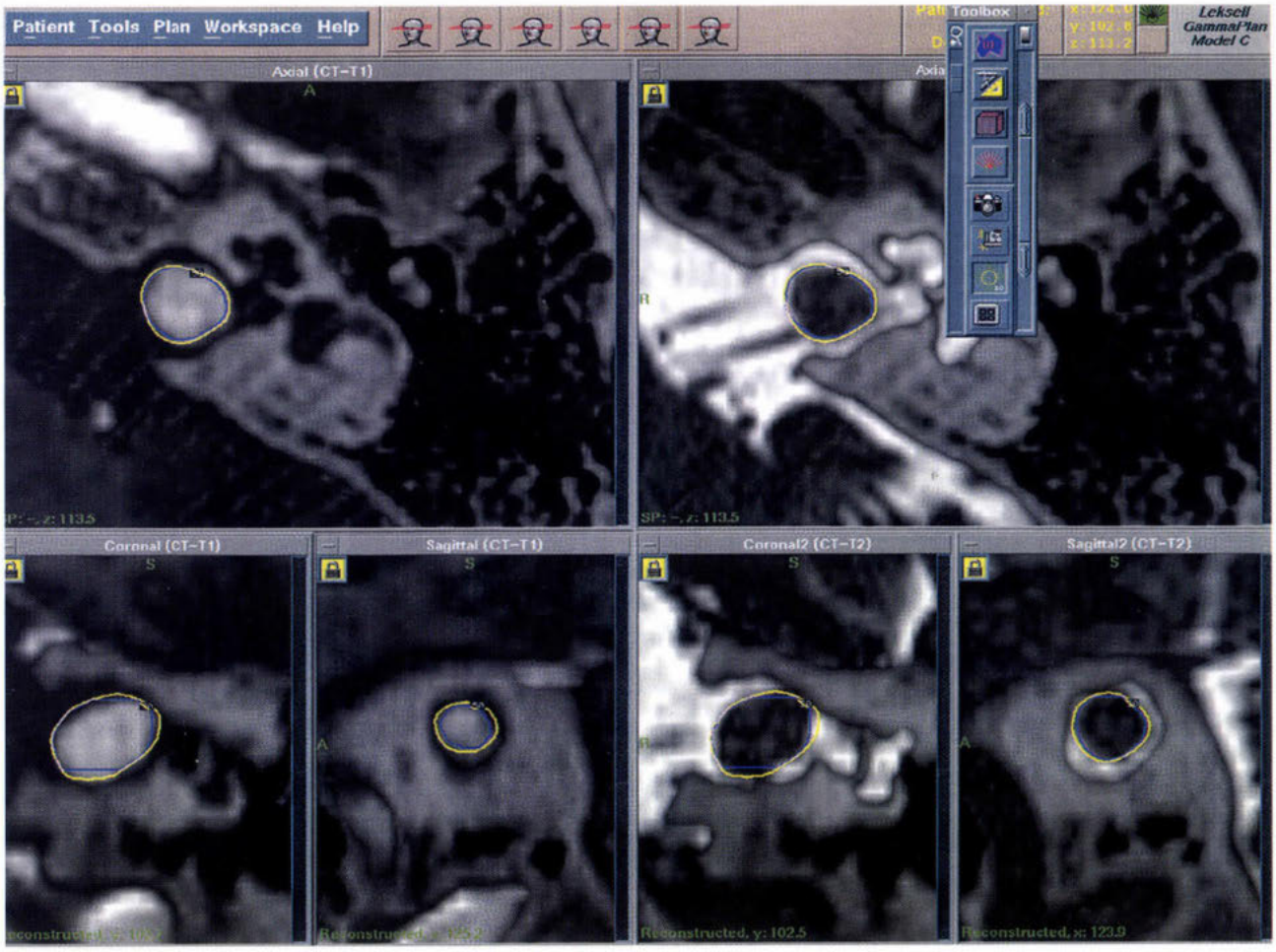


6. ábra: Multiplex agyi metastasis LGK komputeres műtéti terve a daganatokból származó szövettani ábrákkal (HE, 200×) [Prof. Levivier anyaga]

Az agydaganatok alkotják a kezelések kétharmadát, ezen belül is első helyen a solitaer és multiplex carcinomametastasisok szerepelnek *(6. ábra)*. Nagy előnye a módszernek a korábbi craniotomiás műtétekkel szemben, hogy egymástól távol, különböző régiókban elhelyezkedő tumorok esetében is sikerrel alkalmazható egy ülésben. Újonnan fejlődő tumorgócok is megsemmisíthetők további kezelésekkel. A reakciókészség a szövettani típustól függetlenül is jó, és a korábban radiorezisztensnek tekintett, a hagyományos frakcionált besugárzásra nem reagáló metastasisok esetében is eredményes (14, 25, 50). Második helyen a rosszindulatú daganatok között a malignus astrocytomák állnak; akár primer kezelésként nehezen hozzáférhető lokalizációban, például agytörzsi gliomák esetében, vagy a konvencionális radioterápia kiegészítőjeként (28, 54, 62). Egyik fejlődőben lévő terület a szemdaganatok gamma-késes kezelése (31, 74). A benignus neoplasmák közül meningeomák (elsősorban basistumorok), vestibularis schwannomák *(7. ábra)* és hypophysistumorok sebészetében kiválóan alkalmazható (73). Az újabb eredmények tükrében a hallásmegőrzés magasabb arányú a kisméretű n. acusticus tumorok esetében, mint mikrosebészeti eltávolításnál (29, 46, 51).

Az agyi vascularis kórképek közül az arteriovenosus malformatiók képezték az egyik legkorábbi indikációt (57), és jelenleg is a bevatkozások okának 20%-át teszik ki *(8. ábra)*. MRI és angiográfiás követéses vizsgálatok igazolták, hogy az AVM-ók 65–87%-a elzáródik, és 75%-a zsugorodik a kezelést követő 2–5 év alatt (60, 64). Az obliteratióig azonban – az ún. latenciaperiódusban – a vérzés veszélye a betegség fiziológiájának megfelelő évi 2–4% eséllyel továbbra is fennáll. Cavernomákat illetően az eredmények ellentmondásosak, a kezelés mellett (26) és ellen (21) egyaránt szólnak közlemények, a konklúzióhoz további hosszú távú utánkövetések szükségesek. Vénás anomáliák (DVA) kezelése kontraindikált, minthogy ezek a malformatiók a fiziológiás vénás elfolyás részét képezik, s fejlődési variánsnak tekintendők. Aneurysmák sebészetére egyelőre nem alkalmazható, történtek már kísérletek, de az eredmények nem meggyőzőek (59). A feladat jelentőségét tekintve a jövő egyik nagy gamma-agysebészeti kihívása, ami megoldásra vár.

A funkcionális kórképek közül trigeminusneuralgiák megszűntetésére vagy enyhítésére alkalmazzák jó eredménnyel *(9. ábra)*. Tekintve a magas sikeres terápiás arányt és az alacsony kockázatot, számos



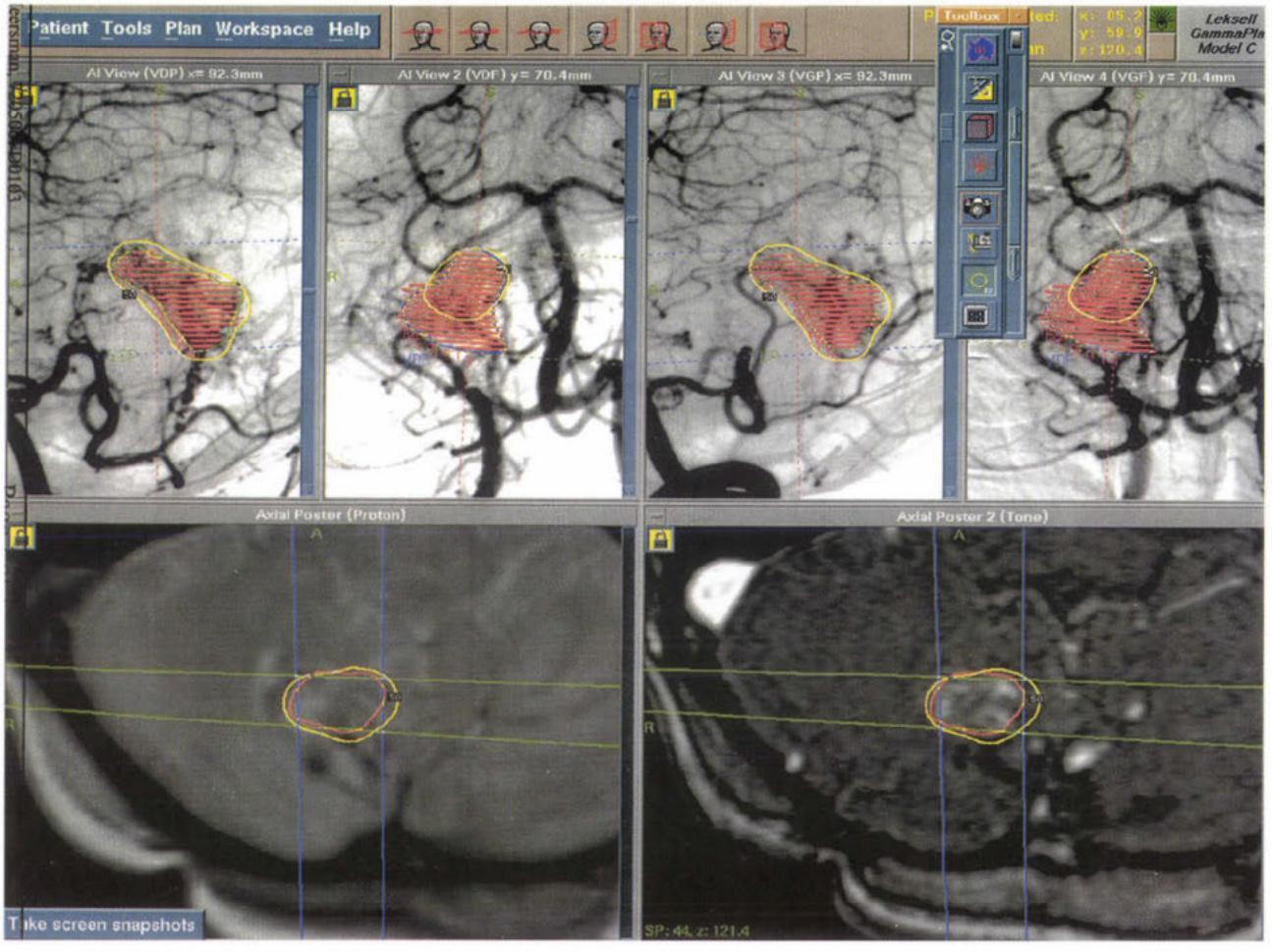
7. ábra: Intracanalicularis vestibularis schwannoma kezelési terve a Gamma Plan-nel. [Prof. Levivier anyaga]
A bal felső felvétel CT- és MRT1 súlyozott gadolínium fúziós megjelenítése: a pyramiscsontban jól ábrázolódik a vestibularis és cochlearis apparátus. A jobb felső T2-es súlyozású MR-képen elkülöníthető a halló- és egyensúlyozó ideg a tumor két oldalán

centrumban elsődleges kezelési formaként ajánlják (27). Egyéb funkcionális betegségekben thalamotomiát vagy pallidotomiát tremor javítására (11) és capsulotomiát obscessiv-compulsiv kórképekben hajtottak végre sikerrel a gamma-késsel (24). A módszer egyik újabb és igen ígéretes indikációja a laesionectomia vagy szelektív amygdalo-hippocampectomia végzése *(10. ábra)* gyógyszerrezisztens epilepsziák esetében (52).

A gyermek agysebészetben a fentiekhez hasonló jó eredménnyel alkalmazható. A keret rögzítésének szükségessége miatt a koponya elcsontosodása megszabja az alkalmazhatóság alsó korhatárát (kb. 2 év). Nehezen kooperáló kisgyermekeknél általános anaesthesia szükséges.

A gamma-sugársebészet fázisai

Az eljárás ún. „egynapos"; egyik nap befekszik a beteg a kezelésre, s másnap általában otthonába bocsátható, intenzív ápolásra nincs szükség. A műtét a stereotacticus keretnek (Leksell Frame G-model, Elekta) a fejre helyezésével kezdődik helyi érzéstelenítésben. A művelet alapvető momentuma, hogy az agyi laesio az X, Y, Z koordinátarendszer középpontjába, vagy ahhoz közel kerüljön. Ezt követi a célpont stereotacticus meghatározása képalkotó eljárásokkal, amihez a legtöbb centrumban alapvizsgálatként MRI-t használnak. Az MRI ugyan érzékeny felbontású az agyszövetre és annak elváltozásaira, hajlamos azonban a térbeli torzításra (71), aminek kompenzálására az MR-felvételeket CT-képekkel fuzionáltatjuk. Vascularis malformatiók kezeléséhez az MR- és CT- vizsgálatokat angiografiával egészítjük ki, ami a C-modell esetében ma már digitális subtractiós angiográfia (DSA) is lehet, mivel a szoftver (Leksell Gamma Plan Model-C) a digitalizálásból eredő torzítás kiküszöbölésére is alkalmas. Bizonytalan határú laesiók, például gliomák esetében komoly segítséget jelenthet a céltérfogat kijelölésében a funkcionális képalkotók közül a pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálat *(11. ábra)*. Az ép és kóros agyterületek eltérő anyagcsere-aktivitásának képi megjelenítése nagyban hozzájárul mind neurológiai, mind idegsebészeti kórképek tisztázásához olyan esetekben is, amikor a hagyományos ábrázolási technikák nem mutatnak egyértelmű morphológiai eltérést (7, 15, 67). Az így kapott meta-



8. ábra: Cerebellaris AVM gamma-műtéti terve: a felső sorban DSA-felvételeken, az alsó sorban MRI-n határoltuk körül az elváltozást, amelyek szuperpozíciójából alakítjuk ki az irradiációs térfogatot

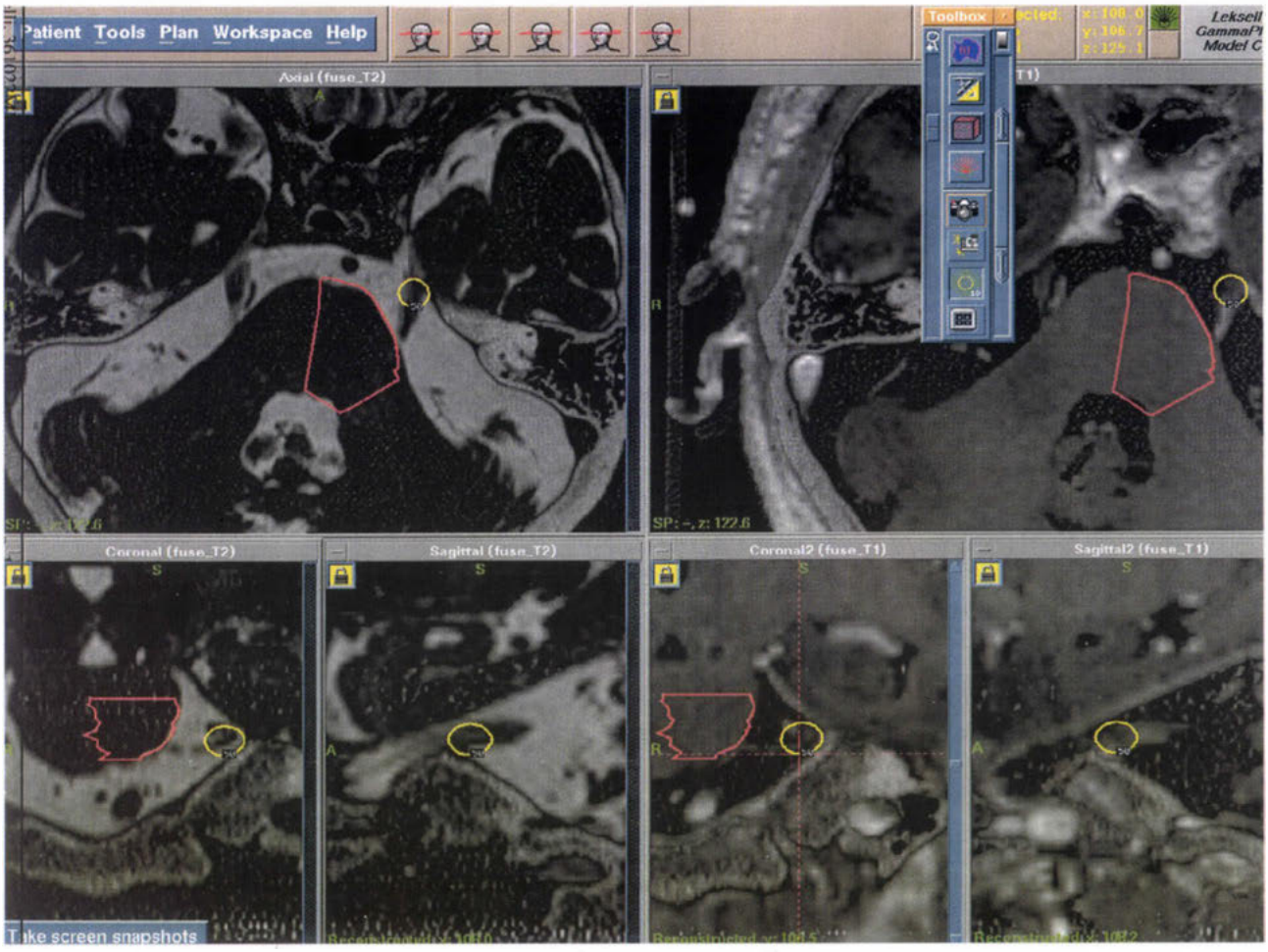
bolikus adatok az MRI, CT és DSA által nyert statikus anatómiába integrálva kifinomult tervezést tesznek lehetővé (40). A képalkotó eljárásokkal nyert információ továbbítása etherneten, vagy interneten keresztül lehetséges a tervező komputerbe. Ennek segítségével történik a beavatkozás legfontosabb, és legnagyobb szakértelmet igénylő művelete: az elpusztítani kívánt céltérfogat anatómiai körülhatárolása és a sugárműtét megtervezése. Ez a folyamat az Elekta standardoknak megfelelően idegsebész, radiológus, onkológus és fizikus együttműködésével alakul ki.

A „kezeléstervezés (treatment planning)" a különböző sugárlövések átmérőjének, térbeli elhelyezésének és dózisnagyságának kialakításával jön létre. A nagyteljesítményű komputer lehetővé teszi a dóziseloszlás háromdimenziós szimulálását a stereotacticus CT-, MR- és DSA-felvételeken. A cél egy olyan irradiációs térbeli formátum alkotása, amely a lehető legjobban illeszkedik a céltérfogat alakjához, és teljesen lefedi azt (high conformity), miközben a környező ép szövetek csak minimális sugarat kapnak (high selectivity). A tervezés a sugárdózis nagyságának meghatározásával fejeződik be, amit befolyásol az elváltozás nagysága, hisztopatológiai típusa a környező elokvens struktúrákhoz való viszonya, és az esetleges megelőző radioterápia. Ezt követően az adatokat digitális úton a vezérlő computerbe továbbítjuk.

A gamma-kés sugárműtét alatt a beteg fejét a stereotacticus kerettel az automata pozícionáló rendszerhez rögzítjük. A kezelés során az APS a komputer adatai alapján a stereotacticus koordinátákat úgy változtatja az egymást követő sugárlövésekhez hogy a céltérfogat különböző részei a sugárzóegység centrumába kerüljenek. A sugárműtét végeztével a keretet eltávolítjuk. A beteget egy éjszakán át megfigyeljük, és másnap általában elbocsátható a felvételivel megegyező statusban, az önellátáshoz szükséges alapaktivitás korlátozása nélkül. Ritka mellékhatásként izgalmi tünetek, rossz közérzet, fejfájás, hányinger, agyideglaesiók jelentkezhetnek, amelyek többnyire átmeneti jellegűek, és néhány napos gyógyszeres kezelésre oldódnak.

A módszer határai

A gamma-kés eredeti céljának és konstrukciójának megfelelően anatómiai és indikációs korlátokkal rendelkezik. Anatómiai mozgáshatárát a koponyabasis



9. ábra: Bal oldali trigeminusneuralgia gamma-sugársebészeti terve
[Prof. Levivier anyaga]

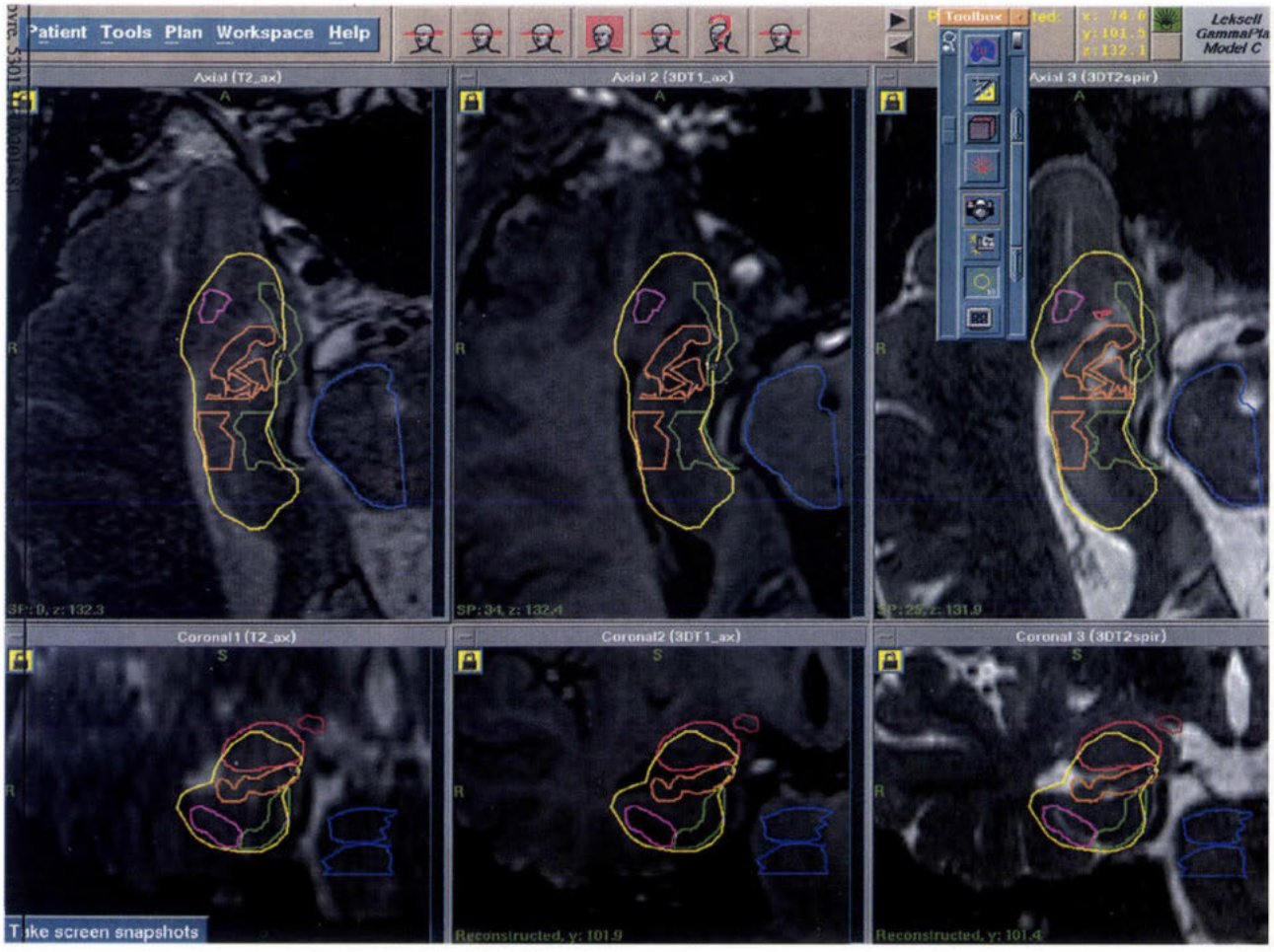
képezi; a foramen magnum szintjétől caudálisan elhelyezkedő laesiókra nem használható. Napjainkban kidolgozás és klinikai tesztelés alatt állnak technikák, amelyek a nyaki szakaszra, ill. a teljes gerincre is alkalmazhatóak lennének. Egyik ilyen lehetőség az ún. Cyberknife-ban látszik, ez azonban jelenleg még kísérletes fázisban van (1). A gerinc sugársebészetének esetében speciális problémát jelent a légzésből eredő mozgások kiküszöbölése, ill. kompenzálása a stereotacticus célzás és a besugárzás során. Az automata pozícionáló rendszer elhelyezésénél fogva közel 20 mm-rel beszűkíti az X-koordináta mentén való manőverezési lehetőségeket, ezért lateralisan elhelyezkedő laesiok esetében (például a Sylvius-árok környéke) szükség lehet a hagyományos, manuális „trunion"beállításokra, illetve a beteg lateralis pozícióban való kezelésére.

Indikációs korlátait elsősorban a 3 cm-nél nagyobb, és diffúzan infiltráló elváltozások (például astrocytomák) képezhetik. Arteriovenosus malformatiók esetében a teljes obliteratióig a vérzésveszély fennáll, és bizonyos esetekben meg kell ismételni a kezelést. Mivel a sugárforrást a radioaktív ^{60}Co képezi, az izotóp bomlásával a gamma-kés sugárenergiája csökken, ami a kezelési idő arányos megnyúlásával jár. A ^{60}Co felezési ideje 5,26 év, és az újratöltés az általános gyakorlatnak megfelelően 7–10 évenként válik időszerűvé.

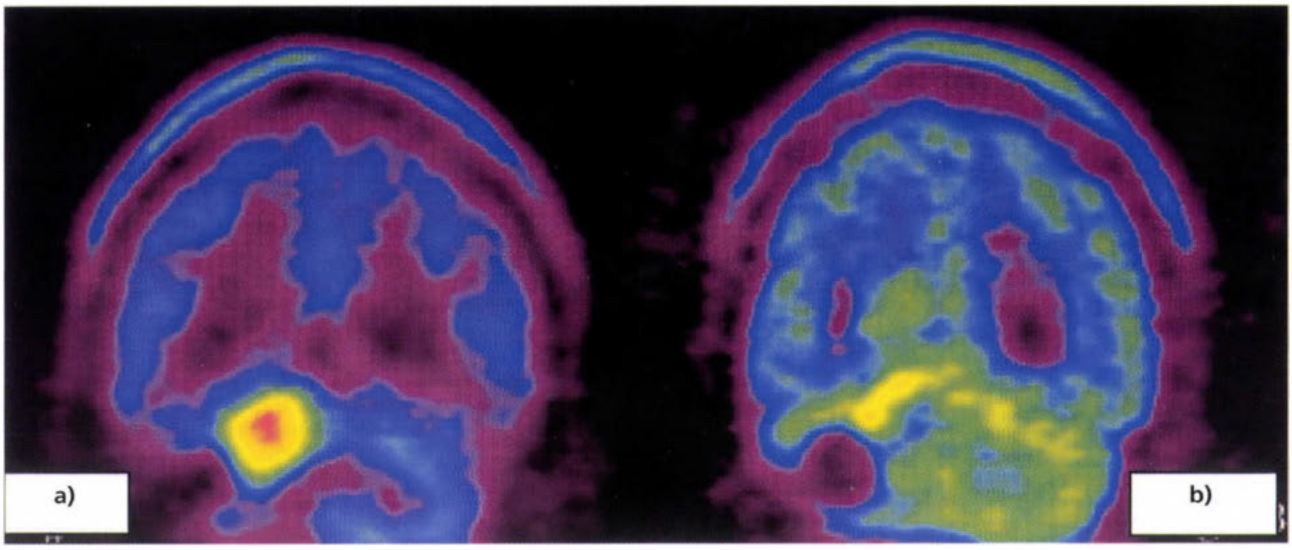
A jövő útjai

Kondziolka és mtsai szerint a sugársebészet jövője három alappilléren nyugszik (30). *Elsősorban* a sugárzás biológiai hatásának kiterjedt tanulmányozása teszi lehetővé új sugársebészeti indikációk kialakítását az eddig hagyományosan operált kórképek, mint pédául az epilepszia esetében. Ezzel párhuzamosan a sugárérzékenység növelése a kóros szövetekben, és az ép agy védelme farmakológiai úton a kezelés hatékonyságát és biztonságosságát fokozhatja. *Második lehetőségként* új technikai fejlesztések eredményének alkalmazása, mint pédául a céltérfogat alakjára formált sugárforrás „micro-multileaf" kollimátorokkal, vagy a sugárzás „élesítése", intenzitásának modulálása gyorsabb és kifinomultabb kezeléstervezéshez vezethetnek.

A stereotaxia, a lokalizáció és a képalkotó eljárások adataival történő vezérlés (image-guidance) szélesítése pedig a műtéti repertoár kiterjesztését eredményezhetik egyéb régiók, pédául a fej-nyak és a gerinc felé is. *Harmadik lépésként* – a fentiekkel szorosan együtthaladva – a klinikai tapasztalatok bővülése a rövid és hosszú távú utánkövetések adataival,



10. ábra: Szelektív amygdalo-hippocampectomia LGK műtéti terve [Prof. Levivier anyaga]



11. ábra: PET-vizsgálat cerebellaris malignus astrocytomában a gamma-műtét előtt **(a)**, és utána 6 hónappal **(b)**: a C-11-Metionin nyomjelző aktivitás jelentős csökkenése észlelhető [Prof. Goldman anyaga; Erasmus Klinika, PET Centrum]

a betegségek természetének jobb megismerésével, a prognózis felállításában és a kórlefolyás kedvező módosításában kamatoztathatók sikerrel (47).

Következtetések

Tekintve a sugár agysebészet minimális invazivitását, és a hagyományos craniotomiás műtétekhez viszonyított alacsony költségkihatását, a sugársebészeti technikák iránt világszerte nagymértékben fokozódik az igény. Különösen élesen jelentkezhet ez a kérdés hazánkban, ahol az európai átlaghoz képest 50%-kal kevesebb műtő és intenzív ágy áll az idegsebészet rendelkezésére (5). A gamma-késes beavatkozások száma az utóbbi öt év során évente megnégyszereződött, az újonnan telepített centrumok pedig évente duplázódtak. Nagy előnye a gamma-késnek a többi sugársebészeti technikával szemben, hogy az egész világon egységes rendszert alakítottak ki, központi adatbázissal, amelybe minden egyes centrumot bekapcsoltak. Az elmúlt 3,5 évtized tapasztalatairól több mint 1500 megjelent közlemény számolt be. A tudományos aktivitásnak és az uniformizált rendszernek köszönhetően a kezelések világszerte hasonló elvek alapján és hasonló eredményekkel történnek. Az adatok nyíltsága és hozzáférhetősége nagyban növelte a bizalmat a módszer iránt. Ahogyan napjainkra a CT, az MRI és a DSA az idegsebészeti ellátás standardjává vált, úgy a sugársebészet is az idegsebészeti arzenál integráns részét kell, hogy képezze a XXI. században. Ezt igénylik mindenek felett a rászoruló betegek szempontjai, és nem utolsósorban pedig az egészségügyi finanszírozás érdekei is.

IRODALOM: 1. *Ader, J. R. jr., Chang, S. D., Murphy, M. J. és mtsai.:* The cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact. Funct. Neurosurg., 1997, *69*, 124-128. – 2. *Bagó A., Fedorcsák I., Nyáry I.:* A neuronavigáció és szerepe a modern idegsebészetben. Új módszer ismertetése, első hazai tapasztalatok. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 2000, *53*, 20-27. – 3. *Bognár L., Fekete Zs., Kónya E. és mtsai.:* Új esély az agyvizkeringési zavarok kezelésében: neuroendoszkópia. Orv. Hetil., 1998, *139*, 2129-2134. – 4. *Bognár L., Bagó A.:* Neuronavigáció a gyermek-idegsebészetben. Orv. Hetil., 2000, *141*, 343-346. – 5. *Csécsei, Gy. I.:* On the past of Hungarian neurosurgery and its present state: a typical East European story (?). Surg. Neurol., 1996, *45*, 84-86. – 6. *Csécsei, G. I., Mikó, L., Székely, G. és mtsai.:* Transtracheal electrical stimulation of the spinal cord for intraoperative monitoring of the motor pathway. Neurosurg. Rev., 1998, *21*, 232-236. – 7. *Csiba L., Gulyás B., Trón. L.:* Kezdeti tapasztalataink központi idegrendszeri PET vizsgálatokkal. Fizikai Szemle, 1996, *10*, 355-356. – 8. *Czirják S., Fekete Zs.:* Experience in frontolateral keyhole craniotomy with superciliar skin incision. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1998, *51*, 220-226. – 9. *Czirják S., Szeifert G. T.:* Surgical experience with frontolateral keyhole craniotomy through a superciliary skin incision. Neurosurgery, 2001, *48*, 145-150. – 10. *Czirják, S., Nyáry, I., Futó, J., és mtsa:* Bilateral supraorbital keyhole approach for multiple aneurysms via superciliary skin incisions. (közlés alatt) Surg. Neurol., 2001. – 11. *Duma, C. M., Jacques, D. B., Kopyov, O. és mtsai.:* Gamma Knife radiosurgery for the treatment of movement disorders. In Gamma Knife brain surgery. Szerk.: Lunsford, L. D., Kondziolka, D., Flickinger, J.C. Karger, Basel, 1998, 195-211. old. – 12. *Fedorcsák I., Kontra G., Horváth Á., és mtsa:* Agyi sztereotaxiás sugársebészet. A módszer ismertetése és az első hazai sugársebészeti rendszer bemutatása. Orv. Hetil., 1992, *133*, 289-292. – 13. *Fedorcsák I., Sipos L., Horváth Á. és mtsai.:* Multiple intracranial melanoma metastases treated with surgery and radiosurgery with long term control. J. Neuro-oncol., 1993, *16*, 173-176. – 14. *Flickinger, J. C., Kondziolka, D., Lunsford, L. D.:* Radiosurgery management of brain metastasis from systemic cancer. In Gamma Knife brain surgery. Szerk.: Lunsford, L. D., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Karger, Basel, 1998, 145-159. old. – 15. *Gulyás B., Trón L., Csiba L. és mtsai:* Pozitron emissziós tomográfia: alapok és alkalmazások. Orv. Hetil., 1996, *137*, 731-738. – 16. *Horsley, V., Clarke, R. H.:* The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. Brain, 1908, *31*, 45-124. – 17. *Horváth Á., Fedorcsák I., Kontra G. és mtsai.:* A sztereotaxiás sugársebészet eredményei.Orv. Hetil., 1996, *137*, 1579-1582. – 18. *Horváth Z., Vető F., Balás I., és mtsa:* Complete removal of colloid cyst via CT-guided stereotactic biportal neuroendoscopy. Acta Neurochir. (Wien), 2000, *142*, 439-545. – 19. *Horváth Z., Vető F., Balás I. és mtsai.:* Biportal endoscopic removal of a primary intraventricular hematoma: a case report. Minim. Invasive Neurosurg., 2000, *43*, 4-8. – 20. *Julow J., Major T., Sági*

S. és mtsai.: Agydaganatok brachyterápiája (interstitiális irradiációja) CT-vezérelt sztereotaxiás célzással beültetett 125 jódizotóppal. Clin. Neurosci./ Ideggy. Szle., 1999, *52,* 35-43. – 21. *Karlsson, B., Kihlström, L., Lindquist, C. és mtsai.:* Radiosurgery for cavernous malformations. J. Neurosurg., 1998, *88,* 293-297. – 22. *Karlsson, B.:* Gamma Knife surgery of cerebral arteriovenous malformations. Ph. D. Thesis, Karolinska University, Stockholm, 1996. – 23. *Kálmánchey, R.:* Brain stem evoked potentials in childhood neurological diseases. Review. Indian J. Pediatr., 1997, *64,* 639-650. – 24. *Kihlstrom, L., Hindmarsh, T., Lax, I. és mtsai.:* Radiosurgical lesions in the normal human brain 17 years after gamma knife capsulotomy. Neurosurgery, 1997, *41,* 396-402. – 25. *Kim, Y. S., Kondziolka, D., Flickinger, J. C. és mtsa:* Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmal cell lung carcinoma metastatic to the brain. Cancer, 1997, *80,* 2075-2083. – 26. *Kondziolka, D., Lunsford, L. D., Flickinger, J. C. és mtsai.:* Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J. Neurosurg., 1995, *83,* 825-831. – 27. *Kondziolka, D., Lunsford, L. D., Flickinger, J. C. és mtsai.:* Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. A multi-institutional study using the gamma unit. J. Neurosurg., 1996, *84,* 940-945. – 28. *Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Bissonette, D. J. és mtsai.:* Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. Neurosurgery, 1997, *41,* 776-783. – 29. *Kondziolka, D., Lunsford, L. D., McLaughlin, M. R. és mtsai.:* Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. N. Engl. J. Med., 1998, *339,* 1426-1433. – 30. *Kondziolka, D., Lunsford, L. D., Witt, T. C. és mtsa:* The future of radiosurgery: radiobiology, technology, and applications. Surg. Neurol., 2000, *54,* 406-414. – 31. *Langmann, G., Pendl, G., Müllner, K.:* Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. J. Neurosurg., 2000, *93 (Suppl. 3),* 184-189. – 32. *Larsson, B., Leksell, L., Rexed, B. és mtsai.:* The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. Nature, 1958, *182,* 1222-1223. – 33. *Larsson, B., Leksell, L., Rexed, B.:* The use of high energy protons for cerebral surgery in man. Acta Chir. Scand., 1963, *125,* 1-7. – 34. *Larsson, B.:* Radiobiological fundamentals in radiosurgery. In Radiosurgery: Baseline and trends. Szerk.: Steiner, L. és mtsai Raven Press, New York, 1992, 3. old. – 35. *Larson, D. A.:* Radiosurgery and fractionation. In Radiosurgery. Szerk.: Kondziolka, D. 1995, Karger, Basel, 1996, 261-267. old. – 36. *Leksell, L.:* A stereotactic apparatus for intracerebral surgery. Acta Chir. Scand., 1950, *99,* 229-233. – 37. *Leksell, L.:* The stereotactic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir. Scand., 1951, *102,* 316-319. – 38. *Leksell, L., Herner, T., Lidèn, K.:* Stereotactic radiosurgery of the brain. Report of a case. Kungl Fysiologiska Sällsk Lund Förh, 1955, *25,* 141. – 39. *Leksell, L.:* Cerebral radiosurgery I. Gammathalamotomy in two cases of intractable pain. Acta Chir. Scand., 1968, *134,* 585-595. – 40. *Levivier, M., Wikler, D., Goldman, S. és mtsai.:* Integration of metabolic data of positron emission tomography in the dosimetry planning of radiosurgery with the Leksell Gamma Knife: early experience with brain tumors. J. Neurosurg., 2000, *93,* (Suppl. 3) 233-238. – 41. *Levivier, M.:* Gamma Knife up-date. European Hospital, 2001, *10,* 8-9. – 42. *Mangel, L., Julow, J., Major, T. és mtsai:* Elsődleges agydaganatok 3D konformális sugárkezelése: külső és szövetközi besugárzási lehetőségek hazánkban. Orv. Hetil., 2000, *141,* 1703-1709. – 43. *Massager, N., Régis, J., Kondziolka, D. és mtsai.:* Gamma knife radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: preliminary results. J. Neurosurg., 2000, *93, (Suppl 3).* 102-103. – 44. *Menovsky, T., Grotenhuis, J. A., de Vries, J. és mtsa:* Endoscope-assisted supraorbital craniotomy for lesions of the interpedincular fossa. Neurosurgery, 1999, *44,* 106-112. – 45. *Nilsson, B.* (Manager Mechanics, Research & Development, Elekta Inc.,).: személyes közlés, 2001. április 24. – 46. *Niranjan, A., Lunsford, L. D., Flickinger, J. C. és mtsai.:* Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. Neurosurgery, 1999, *45,* 753-765. – 47. *Niranjan, A., Lunsford, L. D.:* Radiosurgery: where we were, are, and may be in the next millennium. Neurosurgery, 2000, *46,* 531-543. – 48. *Olivecrona, H., Landheim, J.:* Congenital arteriovenous aneurysms of the carotid and vertebral arterial systems. Springer, Berlin 1957. – 49. *Ostertag, C. B.:* Interstitial radiosurgery of brain tumors. In Stereotactic and functional neurosurgery. Szerk.: Gildenberg, P. L., Tasker, R. R. McGraw-Hill, New York, 1998, 589-602. old. – 50. *Payne, B. R., Prasad, D., Szeifert, G. és mtsai.:* Gamma surgery for intracranial metastases from renal cell carcinoma. J. Neurosurg., 2000, *92,* 760-765. – 51. *Prasad, D., Steiner, M., Steiner, L.:* Gamma surgery for vestibular schwannoma. J. Neurosurg., 2000, *92,* 745-759. – 52. *Regis, J., Peragut, J. C., Rey, M. és mtsai.:* First selective amygdalohippocampal radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. Stereotact. Funct. Neurosurg., 1995, 64 (Suppl 1), 193-201. – 53. *Roberts, D.W.:* The mathematics of cartesian coordinates. In Stereotactic and functional neurosurgery. Szerk.: Gildenberg, P. L., Tasker, R. R. McGraw-Hill, New York, 1998, 21. old. – 54. *Sarkaria, J. N., Mehta, M. P., Loeffler, J. S. és mtsai.:* Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *32,* 931-941. – 55. *Schneider, B. F., Eberhard, D., Steiner, L. E.:* Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J. Neurosurg. 1997, *87,* 352-357. – 56. *Spiegel, E., Wycis, H. T., Marks, M., és mtsa:* Stereotaxic apparatus for operations on human brain. Science, 1947, *106,* 349. – 57. *Steiner, L., Leksell, L., Greitz, J. és mtsai:* Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Acta Chir. Scand., 1972, *138,* 459-464. – 58. *Steiner, L., Forster, D., Leksell, L. és mtsai:* Gamma thalamotomy in intractable pain. Acta Neurochir. (Wien), 1980, *52,* 173-184. – 59. *Steiner, L., Payne, B. R., Prasad, D., és mtsa:* Gamma surgery for vascular disorders of the brain. In Linac and Gamma Knife radiosurgery. Szerk.: Germano, I. M., AANS Publication Committee, Parke Ridge, Il., 2000, 91-140. old. – 60. *Szeifert, G. T., Kemeny, A. A., Timperley, W. R. és mtsa:* The potential role of myofibroblasts in the obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery. Neurosurgery, 1997, *40,* 61-66. – 61. *Szeifert, G. T., Kemeny, A. A., Major, O. és mtsai.:* Histopathological changes in cerebral arteriovenous malformations following stereotactic irradiation with the Gamma Knife. In Radiosurgery 1997. Szerk.: Kondziolka, D. Karger, Basel, 1998, 129-136. old. – 62. *Szeifert, G. T., Prasad, D., Kamiryo, T. és mtsai.:* The role of the Gamma Knife in the treatment of intracranial astrocytomas. Proceedings of the 2nd Annual Meeting of the Japanese Society for Brain Tumor Surgery. Univ. of Nagasaki, 1998, 254-278. old. – 63. *Szeifert Gy., Nyáry I.:* A gammakés stereotaxiás sugársebészetről. Új korszak az agysebészetben. Orv. Hetil., 1998, *139,* 2627-2632. – 64. *Szeifert G. T., Major O., Fazekas I., és mtsa:* Effects of radiation on Cerebral vasculature: a review (commentary) Neurosurgery, 2001, *48,* 452-453. – 65. *Tóth S., Tóth Z., Vajda J., és mtsa.:* Some basic features of the pathological and normal motor system studied by chronic deep electrodes. Acta Neurochir. Suppl. (Wien), 1989, *46,* 31-36. – 66. *Tóth S., Sólyom A., Vajda J., és mtsa:* The rhythmic properties of the motor system. Stereotact. Funct. Neurosurg., 1989, *53,* 95-104. – 67. *Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai.:* Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, *138,* 259-269. – 68. *Van Lindert, E., Perneczky, A., Fries, G. és mtsai:* The supraorbital keyhole approach to supratentorial aneurysms: Concept and technique. Surg. Neurol., 1998, *49,* 481-490. – 69. *Várady, P., Prasad, D., Nyáry, I. és mtsai:* Gamma-kés idegsebészet. Orv. Hetil., 1999, *140,* 331-345. – 70. *Veres, R., Bagó, A., Fedorcsák, I.:* Early experiences with image-guided transoral surgery for the pathologies of the upper cervical spine. (Közlésre elfogadva.) Spine, 2001. – 71. *Walton, L., Hampshire, A., Vaughan, P. és mtsai.:* Distortion in magnetic resonance images obtained for stereotactic localization. Case report. J Neurosurg., 2000, 93 (Suppl. 3), 191-192. – 72. *Wennerstrand, J., Ungerstedt, U.:* Cerebral radiosurgery II. An anatomical study of gamma radiolesions. Acta Chir. Scand., 1970, *136,* 133-137. – 73. *Witt, T. C., Kondziolka, D., Flickinger, J. C. és mtsa:* Gamma Knife radiosurgery for pituitary tumors. In Gamma Knife brain surgery. Szerk.: Lunsford, L. D., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Karger, Basel, 1998, 114-127. old. – 74. *Woodburn, R., Danis, R., Timmerman, R. és mtsai.:* Preliminary experience in the treatment of choroidal melanoma with gamma knife radiosurgery. J Neurosurg., 2000 (Suppl. 3), 177-180. – 75. *Yamamoto, M., Jimbo, M., Kobayashi, M. és mtsai.:* Long-term results of radiosurgery for arteriovenous malformation: Neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration Surg. Neurol., 1992, *37,* 219-230.

(Szeifert György dr., *Budapest,* Amerikai út 57. 1145)

Gastrocolicus tumornövekedési dependencia?

Csiky Miklós dr. és Brenda Zsolt dr.

Nógrád Megyei Önkormányzat, Szent Lázár Kórház, Salgótarján, Általános Sebészet
(osztályvezető főorvos: Csiky Miklós dr.)

A szerzők 50 olyan colorectalis daganatos beteg postoperativ öt éves túlélését vizsgálták, akiknél a szomszédos szervek resectiója is megtörtént. A betegeket négy csoportba osztották aszerint, hogy a vastagbél-végbélresectióhoz I. a gyomor resectióját (13 beteg), II. a máj metastasectomiáját (14 beteg), III. a vékonybél resectióját (10 beteg) vagy IV. egyéb szervek resectióját (13 beteg) társították. A betegeket előre tervezett módon az első 2 évben 3 hónaponként, a következő 2 évben félévenként, majd évente ellenőrizték. Végzett vizsgálatok: mellkas-röntgenfelvétel, hasi ultrahang, beöntéses röntgenvizsgálat, illetve colonoscopia, carcinoembrionalis antigén. Amennyiben a colonoscopot sikerült a coecumig vezetni és az eredmény negatív volt, a vizsgálatot 1 év múlva ismételték meg. A műtétek 1985 és 1997 között történtek. A statisztikai feldolgozást Kaplan–Meier szerint végezték. A vizsgált időszakban 56 komplex resectio történt. Ötvenhat betegből ötvenet követtek. Compliance: 89%. Az I. csoportból (átlagos életkor 62 év) 2 beteg a 41. és az 52. hónap után meghalt. Túlélés 11/13 (84%). A II. csoportból (átlagos életkor 64 év), 5 éven belül 12 beteg halt meg. Túlélés 2/14 (14%). Az I. és II. csoport közti különbség szignifikáns (p = 0,0001). A III. csoportból (átlagos életkor 67 év) meghalt 7, él 3 beteg. Túlélés 3/10 (30%). Az I. csoporthoz viszonyítva a különbség szignifikáns p = 0,0022. A IV. csoportból (átlagos életkor 64 év) meghalt 7, él 6 beteg. Túlélés 6/13 (46%). Az I. csoporthoz képest a különbség nem szignifikáns (p > 0,01). A négy csoport eredményét összehasonlítva megállapítható, hogy a leghosszabb ideig (84%) az I. csoportba (gyomorresectio) tartozó betegek, a legrövidebb ideig a II. csoportbeliek (metastasectomia) éltek. Az I. és a III. csoport betegei zömmel a Dukes B-csoportba tartoztak (I. csoport B: 12/13 = 92%; III. csoport B: 7/10 = 70%, ennek ellenére az utóbbiak szignifikánsan kevesebbet éltek (p = 0,0022). A szerzők feltételezik, hogy a gyomor részleges vagy teljes hiánya a daganat növekedését késlelteti (gastrocolicus tumornövekedési dependencia). Úgy vélik, hogy a gyomor- és vastagbél-végbélsebészetében jártas szakember kezében, amennyiben a műtét kivitelezhető, a gyomrot infiltráló primer colondaganat esetében a kettős resectio kockázatát érdemes vállalni.

Kulcsszavak: gyomor, vastagbél, intervisceralis tumornövekedési dependencia

Is gastrocolic tumour growing dependency a supposition or a possibility? The authors examined the five-years postoperative survival rate of fifty patients who suffered from colorectal cancer along with the fact that the large bowel one of the neighbouring organs were resected. The subjects were divided into four groups: the colorectal resection was associated with (1) stomach resection (13 patients); (2) liver metastasectomy (14 patients); (3) small bowel resection (10 patients); (4) the resection of other organs (13 patients). In the first two years of the study they were examined once in every three months, in the next two years once in every six months and then yearly. The following tests were carried out: chest X ray, abdominal sonography, irrigography or colonoscopy and CEA. On condition that the colonoscope reached the caecum and the result was negative, the test was repeated only a year later. The patients were operated on between 1985 and 1997. The statistical analysis was made with the help of the Kaplan-Meier method. During this period fifty-six complex resections were performed. Out of fifty-six patients fifty were followed. Compliance 89%. In group 1, where the average age of patients was sixty-two years, one patient died in the forty-first and the other in the fifty-second month after the surgery. Survival rate: 11/13 (83%). The survival rates for the other groups were as follows: group 2 (average age 64) twelve patients died within five years. Survival rate 2/14 (14%). The difference between the survival rates in the first two groups is significant (P = 0.0001). Group 3 (average age 67) seven died and only three survived. Survival rate: 3/10 (30%). The difference between group 1 and group 3 is significant (P = 0.0022). Group 4 (average age 64) seven patients died. Survival rate 6/13 (46%). Comparing this rate to that of the group 1, the difference is not significant (P > 0.01). Having analysed the results of the four groups it can be concluded that the patients of group 1 lived the longest (stomach resection) and those of group 2 (liver metastasectomy) died the earliest after the operation. It is surprising that the patients of group 3 lived significantly shorter than the ones of group 1 in spite of the fact that they belong by far the greatest number to stage Dukes B (group 1: 12/13 = 92%; group 3: 7/10 = 70 %). The authors assume that the partial or the total absence of the stomach keeps back the growth of the tumour (gastro-colic tumour growing dependency). They think that in case of colon cancer which infiltrates the stomach surgeons experienced in gastric and colorectal surgery should be encouraged to take the risk of the double resection providing the fact that the operation is accomplishable.

Key words: stomach, colorectal carcinoma

Amerikában évente több mint 200 000 új gastrointestinalis carcinomát kórisméznek. A betegek fele meghal, nagyobb arányú gyógyulás csupán a vastagbélrákosok között érhető el. A gyomor-bél csatorna rákját gyógyítani csak sebészileg lehet, ezért gyógyulásra csak azok számíthatnak, akiket korán felismert tumor miatt operálnak. Kevés kivételtől eltekintve a cytotoxicus terápia sikere az előrehaladott primer gastrointestinalis malignus betegségben vagy áttétes szakban kicsi (10). A közlemény azt vizsgálja, hogy a colorectalis carcinomának a szomszédos szervekre történő közvetlen vagy közvetett ráterjedése miatt több szerv resectióján átesett betegek ötéves túlélésében van-e különbség attól függően, hogy milyen szerv csonkolását társítottuk.

Betegek és módszerek

Osztályunkon 1985 és 1997 között radikálisan operált primer colorectalis carcinomás betegeinket három hónaponként ellenőriztük: hasi UH, mellkas-röntgenfelvétel, colonoscopia, szükség esetén beöntéses röntgen-vizsgálat és carcinoembrionalis antigén (CEA) meghatározás történt. Negatív colonoscopia esetében a vizsgálatot egy év múlva ismételtük meg. A betegeket a következő csoportokba osztottuk attól függően, hogy a colorectalis resectióhoz milyen egyéb szerv eltávolítását társítottuk: 1. gyomor, 2. máj, 3. vékonybél és 4. egyéb szervek (vese, ureter, húgyhólyag, hasfal, belső női nemi szervek resectiója.

A betegek átlagos életkora: I. (gyomor) 62 (53–78) év, II. (májmetastasectomia) 64 (43–81) év, III. (vékonybél) 67 (52–86) év, IV. (egyéb) 64 (52–80) év. Nemek szerinti megoszlás: 1. 12 férfi, 1 nő; 2. 5 férfi, 9 nő; 3. 9 férfi, 1 nő; 4. 4 férfi, 9 nő.

A Kaplan–Meier-féle statisztikai feldolgozást az SPSS.9.0 szoftver felhasználásával végeztük. A p értékeket log rank szerint számoltuk.

A betegek ellenőrzésébe a családorvosokat is bevontuk. A tanulmányban nem vettük figyelembe azokat a betegeket, akik a postoperativ első hat hónapban tüdőembolia vagy agyi történés következtében elhaláloztak.

Az első csoportba 13 beteg tartozott, közülük 5 beteg a gyomorresectión a colorectalis műtét előtt esett át ulcus miatt, 6 betegben a gyomorresectio a colonresectióval egy időben történt, mert a tumor a gyomorra is ráterjedt, 2 alkalommal a colorectalis műtét után végeztünk gyomorcsonkolást. Az egyik beteg nyombélfekélye 8 nappal a rectumamputatio után masszívan vérzett. Billroth I resectiót végeztünk. Tizenkét nappal később a gyomorcsonkból újabb vérzés keletkezett, ezért truncalis vagotomiát és éraláöltéseket alkalmaztunk. A beteg 9 évet élt. A másik betegben két évvel a jobb oldali hemicolectomia után a pancreasfejet, a máj VI. segmentumát is érintő recidíva alakult ki amiért atípusos májresectiot és Whipple-műtétet végeztünk. Két év után egy másik intézet mellkassebészeti osztályán metastasis miatt tüdőresectiót hajtottak végre. A beteg az első műtét után 52 hónapot élt. A második csoportba 14 beteg tartozott, náluk a májmetastasist a colo-rectalis műtéttel szinkron operáltuk (metastasectomia). A harmadik csoportba soroltuk a társított vékonybélresectios betegeket, 10-en voltak.

A negyedik csoportba az egyéb (lásd fent) resectiókon átesett 13 beteget soroltuk.

Eredmények

A 13 év alatt 56 komplex resectiót végeztünk (100%). A kritériumnak nem felelt meg 3 beteg, nyomát vesztettük 3 betegnek, 50 beteget tudtunk követni. A compliance: 50/56 (8%).

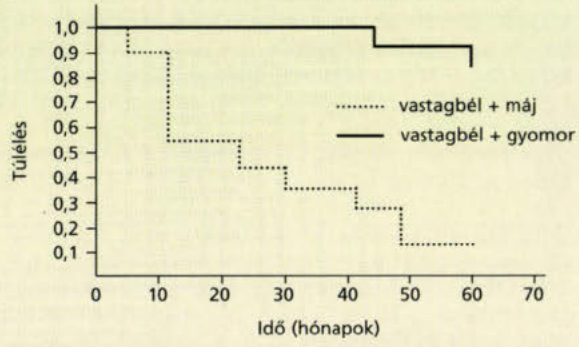
Az I. csoportból (gyomor- és colorectalis resectio) 2 beteg a 41. és 52. hónapban meghalt, a többi 5 éven túl élt, illetve jelenleg is él. *(1. ábra)*. A túlélés 11/13 (84%).

A II. csoportból (májmetastasectomia és szinkrón colorectalis resectio) 5 éven belül 12 beteg meghalt, 2 él. A túlélés itt 2/14 (1%) *(1. ábra)*.

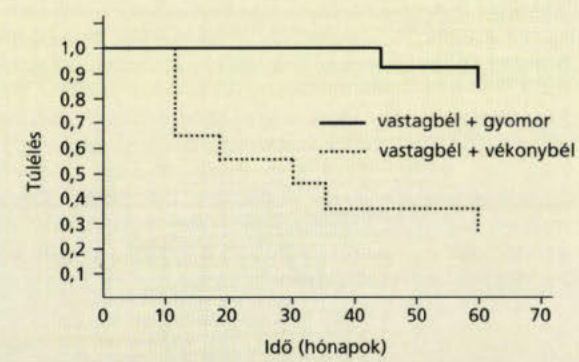
Az (I. és II.) csoport túlélése közötti különbség szignifikáns (p=0,0001).

A III. csoportból (szinkron vékonybél- és vastagbélresectio) 5 éven belül meghalt 7, él 3 *(2. ábra)*. Túlélés 3/10 (30%). Az első csoporttal összehasonlítva a különbség szignifikáns (p = 0,0022).

A 4. csoport (egyéb resectio) 13 betege (splenectomia 5, női nemi szervek 7, pancreas 1, hasfal 3, colon 3) közül 11 betegben több szerv resectióját végeztünk. Öt éven belül meghalt 7, él 6. Túlélés 6/13 (46%). Az első csoporthoz viszonyítva a különbség nem szignifikáns (P > 0,01).



1. ábra: A vastagbél resectióhoz társított gyomorcsonkolás, illeteve májmetastasectomia ötéves túlélésének Kaplan–Maier-féle élettábla-analízise
Log rank teszt: p = 0,0001



2. ábra: A vastagbél resectióhoz társított gyomorcsonkolás, illetve vékonybél-resectio ötéves túlélésének Kaplan–Maier-féle élettábla-analízise
Log rank teszt: p = 0,0022

Megbeszélés

Ha az általunk vizsgált négy csoportot egymással összehasonlítjuk megállapíthatjuk, hogy a leghosszabb ideig abba a csoportba tartozók éltek, ahol a vastagbél-végbél resectiója mellett a gyomrot részben vagy teljes egészében eltávolítottuk. A különbség szignifikáns (P = 0,001). A második csoportba tartozó betegek közül élték túl legkevesebben az öt évet (2/14). Az I. és II. csoport közötti különbség szignifikáns (p = 0,0001). Ugyancsak szignifikáns a különbség a III. (vékonybél resectio) és az I. csoport (gyomor resectio) ötéves túlélése között (p = 0,0022).

Mindezekből arra következtethetünk, hogy a colorectalis daganat növekedését, helyi kiújulását a gyomor teljes vagy distalis kétharmadának hiánya késlelteti, ugyanakkor az ötéves túlélés lehetőségét javítja. Az ötéves túlélés legalacsonyabb a II. csoportban, ahol májmetastasectomiát társítottunk a colorectalis műtéthez. Ennek magyarázatául felhozható az, hogy a betegség ebben az esetben előrehaladottabb stádiumban volt, azonban az I. (gyomor) és III. (vékonybél) csoport közötti különbség is szignifikáns (p = 0,0022). Mindkét csoport zömmel a Dukes B stádiumba tartozott (I. csoport B: 12/13 (92%); III. csoport B: 7/10 70%).

Az intervisceralis tumornövekedési dependencia gondolatát elsőként *Beatson* (1896) vetette fel (cit.1.), aki a mellkasfalat beszűrő emlődaganatos fiatal betegben kétoldali oophorectomiával 15 hónapos remissziót ért el. 1941-ben *Huggins és mtsai* (cit.1.) kimutatták, hogy a mellékvese, here, petefészek eltávolítása kedvezően hat a rákos betegség regressziójára. Az utóbbi néhány évtizedben a gastrointestinalis hormonok felismerése és izolálása a tudósok figyelmét ezekre a polipeptidekre terelte. A gastrointestinalis hormonok biokémiai hírvivők (messengerek), hatásuk elsődlegesen a gastrointestinalis tractusban és a pancreasban nyilvánul meg, de több célszervre is irányulhat. Ezek a hormonok specifikus sejtmembránreceptorokon keresztül hatnak (10). Megfigyelték, hogy a normális gastrointestinalis nyálkahártya, a normális hasnyálmirigy és a máj növekedését stimulálják. Úgy vélték, hogy a gastrointestinalis hormonoknak a tápcsatorna daganatos megbetegedésében is lehet szerepe (10). Egereken végzett *in vivo* és *in vitro* kísérletek alapján feltételezték, hogy a gastrin hatással van a kísérleti colon carcinoma növekedésére (2, 4, 6–8, 11–12, 14–17). Mások a két dolog között nem találtak összefüggést (3, 5, 9, 13). Klinikai vizagálati eredményekről nem olvastunk.

Következtetések

Irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a gyomor hatással van a colorectalis daganat növekedésére.

Az *in vitro* és *in vivo* kisérletek a gastrin korábban feltételezett szerepét a colorectalis daganatok növekedésében nem erősítették meg.

A saját (bár kis számú), de ötéves perióduson túl terjedő klinikai megfigyeléseinkből úgy tűnik, hogy a gyomor részleges vagy teljes hiánya a daganat növekedését késlelteti (gastrocolicus tumornövekedési dependencia). Ezt az észrevételt feltehetően érdemes továbbvizsgálni.

Mivel a gyomor- és vastagbélsebészetben jártas kezekben a két szerv együttes resectiója nem növeli lényegesen a kockázatot, a gyomrot beszűrő colondaganat esetében a műtétet nem kell exploratióra vagy bypassra szűkíteni, hanem amennyiben a műtét elvégezhető, a resectiót mindkét szervre érdemes kiterjeszteni.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton fejezzük ki köszönetünket dr. Gellér Lászlónak a statisztikai feldolgozásban nyújtott segítségért és a családorvosok közreműködését.

IRODALOM: 1. *Bold, R. J., Ishizuka, J., Townsend, C. M.:* Progress toward hormonal therapy of gastrointestinal cancer. Ann. Surg., 1996, *223,* 4-11. – 2. *Finley, G. G., Koski, R. A., Melhem, M. F. és mtsai:* Expression of the gastrin gene in the normal human colon and colorectal adenocarcinoma. Cancer Res., 1999, *53,* 2919-2926. – 3. *Fireman, Z., Trost, L., Kupelman, Y. és mtsai:* Helicobacter pylori: seroprevalance and colorectal cancer. Isr. Med. Assoc. J. (Israel), 2000, *2,* 6-9. – 4. *McGregor, D. B., Jones, R. D., Karlin, D. A. és mtsa:* Trophic effects of gastrin on colorectal neoplasm in the rat. Ann. Surg., 1982, *195,* 219-223. – 5. *Imdahl, A., Milhalski, Y., Eggstein, S. és mtsai:* Serum gastrin level in patients with colorectal adenoma or carcinoma. Zentralbl. Chir., 1992, *117,* 439-443. – 6. *Karlin, D. A., McBath, M., Jones, R. D. és mtasai:* Hypergastrinaemia and colorectal carcinogenesis in the rat. Cancer Lett., 1985, *29,* 73-78. – 7. *Koh, T. J., Dockray, G. J., Varro A. és mtsai:* Overexpression of glycine-extended gastrin in transgenic mice results in increased colonic proliferation. J. Clin. Invest. (USA), 1999, *103,* 1119-1126. – 8. *Kusyk, C. J., McNiel, N. D., Johnson, L. R.:* Stimulation of growth of a colon cancer cell line by gastrin. Am. J. Physiol., 1986, *251,* 6597-6601. – *Lamberts, R., Wartenberg, T., Creutzfeldt, W.:* Role of circulating gastrin in colorectal adenomas and carcinomas. Digestion (Switzerland), 1999, *60,* 101-109. – 10. *Millemoi, K. D.:* Hormonal therapy for gastrointestinal cancer. Ann. Surg., 1996, *223,* 12-13. – 11. *Malecka-Panas, E., Fligiel, S. E., Jasewski, R. és mtsa:* Differential responsiveness of proximal and distal colonic mucosa to gastrin. Peptides (USA), 1997, *18,* 559-565. – 12. *Nakaya, M., Wang, S. L., Chung, D. C. és mtsai:* Oncogenic ras induces gastric gene expression in colon cancer. Gastroenterology, 1998, *115,* 1144-1153. – 13. *Niv, Y., Heizelracht, N., Lamprecht, S. A. és mtsai:* Gastrin levels in colorectal cancer. Isr. J. Med. Sci. (Israel), 1997, *33,* 186-189. – 14. *Seitz, J. F., Giovannidi, M., Gouvernet, J. és mtsa:* Elevated serum gastrin levels in patient with colorectal neoplasm. J. Clin. Gastroenterol., 1991, *13,* 541-545. – 15. *Watson, S. A., Durrant, L. G., Crosbie, J. D. és mtsa:* The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin. Int. J. Cancer, 1989, *43,* 692-696. – 16. *Winsett, O. E., Townsend, C. M. Jr., Glass, E. J. és mtsa:* Gastrin stimulates growth of colon cancer. Surgery, 1986, *99,* 302-307. – 17. *Xu, Z., Dai, B., Dhruva, B. és mtsa:* Gastrin gene expression in human colon cancer cells measured by a simple competitive PCR method. Life Sci., 1994, *54,* 671-678.

(Csiky Miklós dr., *Budaörs,* Moha út 5. I/3. 2040)

„A mű végének mindig a kezdetére kell emlékeztetnie."

Joubert

GYORSAN
menetre készen

GYORS	GYORS	GYORS
tünetenyhülés[1]	bakteriális eradikáció[2]	felszívódás és penetráció

KRÓNIKUS BRONCHITIS AKUT EXACERBÁCIÓJÁBAN

Naponta 1x. Rendkívül jól tolerálható.

Avelox®

A **GYORS** légúti antibiotikum

Irodalom: 1. Landen H et al. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. *J Int Med Research* 2001; 29:51-60. 2. Wiedermann B. Pharmacodynamic activity of BAY 12-8039 in an in vitro model against Gram-positive and Gram-negative pathogens. Poster PO773, ECCMID 1999, Berlin

Hatóanyag: 400 mg moxifloxacinum filmtablettánként. **Indikációk:** krónikus bronchitis akut fellánglása; közösségben szerzett pneumonia, kivéve a súlyos pneumoniát; Akut bakteriális sinusitis. **Adagolás:** Napi adagja 1x1 400 mg; Krónikus hörghurut akut fellángolása: 5-10 nap; Közösségben szerzett pneumonia 10 nap; Akut sinusitis 7 nap. **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység, terhesség és szoptatás, gyermek- és serdülőkor, inakat érintő panasz vagy kinolon okozta inkárosodás, veleszületett vagy dokumentáltan szerzett QT szakasz megnyúlás, a só-víz háztartás zavar, klinikailag is jelentős bradycardia, klinikailag is jelentős szívelégtelenség csökkent balkamrai ejectiós frakcióval, szimptomatikus szívritmus-zavar; Nem adható olyan betegnek, akinek májfunkciója kóros vagy akinek kreatinin clearance értéke 30 ml/min/1,73 m2 alatt van, ill. ha a beteget dializálják. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Legalább 6 óra szünetet kell tartani az Avelox és az alábbi gyógyszerek bevétele között: fémet tartalmazó gyógyszerek, digoxint tartalmazó gyógyszerek, glibenclamidot tartalmazó gyógyszerek; óvatosan adható bradycardiát vagy hypokalaemiát okozó vagy QT meghosszabbodást indukáló gyógyszerekkel; A P-450 enzim által közvetített metabolikus interakció nem valószínű. **Mellékhatások 1-10%:** hasi fájdalom, fejfájás, szédülés, hányinger, hasmenés, hányás, emésztési zavarok, hypokalaemiás vagy hypocalcaemiás betegeken QT meghosszabbodás, az íz-érzés zavara, abnormális májfunkciós próbák. **Megjegyzés:** ΦΦ OGYI-T-7554/01 (5 x) OGYI-T-7554/02 (7 x) OGYI-T-7554/03 (10 x) Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 10.387/40/2000 **Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212-1540**

Bayer

Bartonella-infekciók szokatlan megjelenési formái

Tokodi István dr.[1], Máj Csilla dr.[2], Deák Judit dr.[3], Gyetvai Béla dr.[4], Lakatos Béla dr.[5] és Simon Gábor dr.[1]

Fejér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár, Perinatális Intenzív Centrum
Csecsemő-gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Simon Gábor dr.)[1]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szabolcsi István dr.)[2]
Szegedi Tudományegyetem. Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet (igazgató: Nagy Erzsébet dr.)[3]
Fejér Megyei Állategészségügyi és Élelmiszer-ellenőrző Állomás, Székesfehérvár, Mikrobiológiai Laboratórium (megyei igazgató főállatorvos: Berey Attila dr.)[4]
Lakat-Vet Bt., Budapest (ügyvezető igazgató: Lakatos Béla dr.)[5]

A szerzők két, a macskakarmolási betegség atípusos formájában szenvedő beteg esetét ismertetik. Az első esetben az ileocoecalis és a májkapui lymphadenomegalia, míg a második esetben a jobb alkar középső harmadában jelentkező nem specifikus granulomatosus folyamat jelentett differenciáldiagnosztikai problémát. A diagnózis a lymphadenopathia egyéb okainak kizárását követően a kórlefolyás, a kóros szerológiai lelet és a nyirokcsomók kórszövettani képe alapján vált lehetővé. Kéthetes antibiotikum-kezelést követően a betegek tünet- és panaszmentessé váltak. A szerzők a betegek környezetében élő macskákban a bartonella-antitest meghatározását is elvégezték. A szóba jövő öt macska közül három esetben titermeghatározás is történt.

Kulcsszavak: macskakarmolási betegség, *Bartonella henselae, Bartonella quintana,* lymphadenopathia

Atypical appearances of bartonella infection. The authors review the cases of two patients with an atypical form of cat scratch discease. The first case exhibited ileocoecal and hepatoportal lymphadenitis, and the second case the emerging symptoms of a non-specific granulomatous process in the middle third of the right forearm, which caused a differential-diagnostic problem. Establisment of a diagnosis was possible only on the basis of the disease process and the pathological, serological and histopathological pictures of the lymphatic glands after other causes of the lymphadenopathy had been excluded. Following two weeks of antibiotic treatment, the patients were free of complaints- and symptoms. Bartonella antibody tests were performed on 5 cats living in the neighbourhood of the patients with titer determinations too in 3 cases.

Key words: cat scratch disease, Bartonella henselae, Bartonella quintana, lymphadenopathy

A macskakarmolási betegség két vezető tünete a láz és a nyirokcsomó-megnagyobbodás számos esetben nem könnyű differenciáldiagnosztikai problémát okoz. A dolgozatban tárgyalt két beteg közül az elsőt az ismeretlen eredetű láz és a szokatlan lokalizációjú lymphadenopathia, míg a másodikat az általános tünetekkel nem járó, malignus folyamat gyanúját felkeltő szolid terime miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek. Mindkét esetben felinosis igazolódott.

A jelenleg ismert 14 *B. species* közül 6 jön szóba emberi megbetegedések okozójaként, közöttük a *B. henselae* és *B. quintana,* melyek esetismertetéseinkben szerepelnek (10).

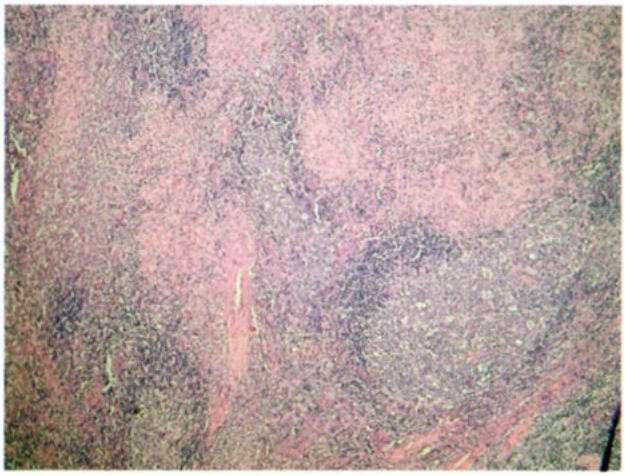
Esetismertetés

1. beteg. 7 éves leány felvételére 5 napja fennálló, periodikus, napközben jelentkező, köldök körüli, mérsékelt intenzitású, spontán szűnő hasfájás és ismételten fellépő láz miatt került sor. A hasi colica kezdetekor a jobb inguinalis régióban fájdalmas, érzékeny, babnyi terime jelent meg. A beteg szüleivel, falun, családi házban lakik. Macskájuk van, de macskakarmolásról, valamint az alsó végtagok sérüléséről nem tudtak.

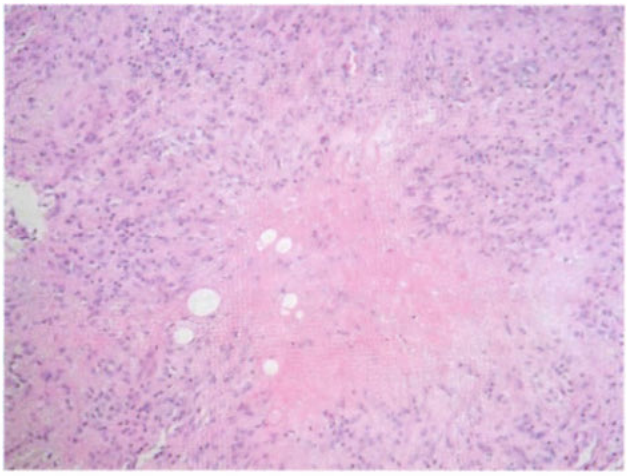
A jó általános állapotú, subfebrilis, fáradékonyságra, levertségre panaszkodó, köldök körüli enyhe nyomásérzékenységet jelző beteg felvételi statusából kiemeljük a következőket: a bal bordaívet 1 cm-rel meghaladó lép, a jobb bordaívet 1,5 cm-rel meghaladó máj, a jobb inguinalis régióban tapintható fájdalmas, babnyi, tömött terime. A test egyéb régióiban kóros nyirokcsomók nem voltak tapinthatók. Az inguinalis területről készült ultrahangvizsgálat alapján az említett képlet nyirokcsomónak bizonyult, amely az ellenőrző vizsgálatok során beolvadást mutatott. Az egyidejűleg elvégzett hasi ultrahangvizsgálat enyhe splenomegalia (lép hilusi átmérője 40 mm) mellett a májkapuban egy 10 mm-es, az ileocoecalis régióban egy 18 × 8 mm-es és egy 10 × 10 mm-es nyirokcsomót írt le. A laboratóriumi vizsgálatok során normális májfunkciós értékek mellett mérsékelten emelkedett vérsejtsüllyedést (27 mm/h), leukocytosist (14,2 G/l) és a segmentált leukocyták százalékos arányának növekedését (70%) észleltük. EBV, CMV, toxoplasma, toxocara, Yersinia antitestek nem mutattak emelkedést, ugyanakkor *B. henselae* és *B. quintana* fertőzést észleltünk. A vizsgálat a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetben IIF módszerrel történt (MRL, Cypress, USA).

A subfascialisan elhelyezkedő, beolvadt jobb oldali inguinalis nyirokcsomó conglomeratum sebészi eltávolítására került sor. A szövettani diagnózis epitheloid sejtes granulomatosus lymphadenitis volt *(1. ábra).* Két hétig tartó antibioti-

Rövidítések: B = Bartonella; IIF = indirekt immunfluoreszcens; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; PCR = polimeráz láncreakció; AT = antitest; CMV = cytomegalovirus, EBV = Epstein–Barr-vírus; EMA = epithelialis membránantigén



1. ába: A nyirokcsomó állományában necrosist nem mutató epitheloid sejtes gócok láthatók. A kép jobb alsó részében széles csíracentrumú reaktív nyiroktüsző mutatkozik. (HE festés)

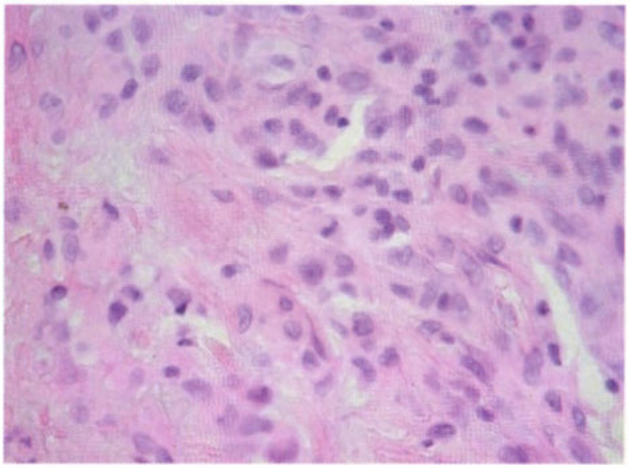


2. ábra: Granulomatosus folyamat. Fibrinoid necrosis epitheloid sejtekkel körülvéve. (HE festés)

kum- (roxithromycin) kezelést követően a beteg tünet- és panaszmentessé vált. Az 1 hónappal később elvégzett hasi ultrahangvizsgálat kóros eltérést nem mutatott, vérsejtsüllyedése, mennyiségi és minőségi vérképe normalizálódott.

2. beteg. 6 éves leány, jobb alkarjának középső harmadában ulnarisan, felvételét megelőzően 8 hónappal kb. 2 cm átmérőjű gömb alakú, reakciómentes bőrrel fedett, tömött tapintatú, nyomásra érzékeny terime jelent meg. Szisztémás tünetek, laboratóriumi eltérések (vérsejtsüllyedés, kvalitatív és kvantitatív vérkép, CRP normális értékű) az elváltozás megjelenését nem kísérték, a beteg fizikális vizsgálata egyebekben nem mutatott eltérést. A célzott ultrahangvizsgálattal nyirokcsomónak véleményezett elváltozás 1 hónap alatt teljesen eltűnt. A folyamat regressziójára és a beteg teljes panaszmentességére való tekintettel további vizsgálatok akkor nem történtek.

A beteg 6 hónappal később jelentkezett ismét, a korábbiakban leírtakkal lokalizációjában és makroszkópos megjelenésében teljesen megegyező 2 db, egyenként 2 cm-es, szorosan egymás mellett elhelyezkedő terime miatt. Panaszmentes, láztalan volt, fizikális vizsgálattal kóros eltérést nem észleltünk. Az anamnézisben ugyanezen a végtagon 2-3 héttel korábban macska által ejtett karmolásos sérülés szerepelt. Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok közül a vérsejtsüllyedés: 10 mm/h, a Hb: 131 g/l, a htk: 0,39, a fvs-szám: 10,0 G/l volt; kvalitatív vérkép: 62% neutrophil granulocyta, 38% lymphocyta. Sebészi feltárást követően 2 apró és egy 3 × 1 × 1 cm-es képlet került eltávolításra, amelyek a jobb alkar középső harmadában subcutan, a fascia felett helyezkedtek el. A szövettani diagnózis nem specifikus granulomatosus gyulladás volt *(2. és 3. ábra)*. Differenciáldiagnosztikai szempontból epitheloid sarcoma gyanúja merült fel. Ennek kizárása és a diagnózis megerősítése céljából az alkar kérdéses régiójáról ultrahangfelvétel és immunhisztokémiai vizsgálatok (hám- és kötőszöveti markerek) történtek. Warthin–Starry-féle ezüstözési technikával *(4. ábra)* a necroticus területeken apró, pálca alakú baktériumok voltak kimutathatók. A hasi ultrahangvizsgálat kóros eltérést nem mutatott. A szerológiai vizsgálatok közül a brucellosis, tularaemia, EBV, CMV és toxoplasma AT-k kóros eltérést nem mutattak. A *B. quintana* specifikus IgG AT emelkedett értéke miatt antibiotikum- (roxithromycin 1 hétig, majd azithromycin 1 hétig) kezelést kezdtünk, amelyet 2 hétig folytattunk. A kezelés hatására a beteg tünet- és panaszmentessé vált. A tiltás ellenére azonban 5 héttel a műtéti beavatkozást követően a macskákkal



3. ábra: A nagyszámú epitheloid sejt között több osztódó alak. (HE festés)

játszva az arc bal oldalán ismét karmolást szenvedett el. Egykét héttel később a nyak bal oldalán a m. sternocleidomastoideus előtt, az elvégzett nyaki ultrahangvizsgálat alapján a nagyerek dislocatióját okozó, diónyi, fájdalmas nyirokcsomó jelent meg szisztémás reakció nélkül. Submandibularisan és a nyak jobb oldalán is több 10–15 mm-es lymphoglandula volt látható. A beteg fül-orr-gégészeti statusa nem mutatott eltérést. A laboratóriumi vizsgálatok közül a vérsejtsüllyedés: 10 mm/h, a fvs-szám: 11,4 G/l volt, a minőségi vérképben a neutrophil granulocyták aránya 72% volt. A nyaki képletből vékonytűbiopsia révén nyert szövetminta hisztológiai képe macskakarmolási betegséget (felinosist) igazolt. Kéthetes azithromycin terápia után a leírt nyirokcsomóconglomeratum mérete felére kisebbedett.

A betegek környezetében élő macskák szerológiai vizsgálatát is elvégeztük *(1. táblázat)*. Az 1. beteg otthonában talált 4 macska közül 3-nál IIF módszerrel *B. henselae*, míg 1 esetben *B. quintana* AT-eket mutattunk ki. Titermeghatározás során magas ellenanyagszintet találtunk, amely ezen állatok fertőzöttségét támasztja alá. A 2. beteg otthonában talált macskánál *B. quintana* AT-t mutattunk ki. Ennél az állatnál a titermeghatározást nem végeztük el.

1. táblázat: A betegek környezetében élő macskák indirekt immunfluoreszcens vizsgálatának eredménye

Sorszám (a mintavétel helye)	Időpont	*B. henselae*		*B. quintana*	
		eredmény	titer	eredmény	titer
1. macska (2. beteg otthona)	2000. 12. 13.	–	n.t.	gyengén +	n.t.
2. macska (1. beteg otthona)	2000. 12. 22.	+	≥ 1:256	+	negatív < 1:64
3. macska (1. beteg otthona)	2000. 12. 22.	++	≥ 1:256	–	negatív < 1:64
4. macska (1. beteg otthona)	2000. 12. 22.	++	n.t.	határeset	n.t.
1.* macska (2. beteg otthona)	2001. 01. 17.	–	n.t.	–	n.t.
2.* macska (1. beteg otthona)	2001. 01. 23.	+	≥ 1:256	–	negatív < 1:64
3.* macska (1. beteg otthona)	2001. 01. 23.	+	n.t.	–	n.t.
4.* macska (1. beteg otthona)	2001. 01. 23.	+	≥1:128	–	negatív < 1:64
5. macska (2. beteg otthona)	2001. 01. 23.	–	n.t.	–	n.t.

n.t. = nem történt

4. ábra: A necrotikus területeken Warthin–Starry-féle ezüstözéses technikával pálca alakú baktériumok mutathatók ki.

2. táblázat: Bartonellák által okozott kórképek (1, 9, 10, 11, 14)

Betegség	Kórokozó
Ép immunrendszerű egyénekben	
Macskakarmolási betegség	*B. henselae, B. clarridgeide*
Lövészárokláz	*B. quintana*
Lymphadenitis	*B. henselae, B. quintana*
Endocarditis infectiosa	*B. henselae, B. quintana, B. elizabethae*
Láz, bacteriaemia	*B. henselae, B. quintana, B. vinsonii*
Károsodott immunrendszerű egyénekben	
Bacillaris angiomatosis, peliosis hepatis et lienis	*B. henselae, B. quintana*
Endocarditis infectiosa	*B. henselae, B. quintana*
Láz, bacteriaemia	*B. henselae, B. quintana*

3. táblázat: A macskakarmolási betegség diagnosztikus kritériumai (1, 4, 6, 9, 10, 11, 14)

1. Macskakontaktus és karmolás/harapás vagy primer laesio az anamnézisben
2. A fertőzöttség igazolása bőrteszt és/vagy szerológiai vizsgálat és/vagy tenyésztés és/vagy PCR segítségével
3. Típusos szövettani kép, a szövetmintában a kórokozók ezüstimpregnációval (Warthin–Starry) való kimutatása
4. Lymphadenopathia egyéb okainak kizárása

Megbeszélés

A *bartonellák* számos kórképet okozhatnak *(2. táblázat)*, így felinosist is. A *B. henselae* rezervoárja a macska, a vektor a macska bolhája, amely egyik állatról a másikra átviszi a kórokozót. Esetenként kullancs is szerepelhet vektorként. A macskák leggyakrabban az első életévben fertőződnek, amelyet 2–3 évig tartó bacteriaemia is követhet. Egészséges macskáknál ritkán jelentkeznek klinikai tünetek, ha igen, a kórkép a humán megbetegedéshez hasonló. A beteg macskák gyakran immunhiányos állapotban szenvednek, amit immunszuppresszív hatású vírusinfekció (pl. Feline Immundeficiency Vírus) okoz, hajlamosítva az állatot opportunista fertőzésekre, így felinosisra is (5, 12). Magyarországon a macskák *B. henselae* fertőzöttségének felderítését célzó felmérés még nem készült. A kórokozó a fertőzött macska által ejtett bőrsérülésen át jut be az emberi szervezetbe. A betegség incidenciája 2–9,3/100 000/év, azonban pontos magyarországi adatok nem ismertek (10).

A bartonella-infekció *patomechanizmusa* nem teljesen tisztázott. A bartonellák az intracelluláris kórokozók közé tartoznak, amelyek az endothelsejtekben és az erythrocytákban élősködnek (11, 14).

A felinosisnak 4 *diagnosztikus kritérium* van *(3. táblázat)*, amelyekből legalább 3-nak teljesülnie kell. Első ismertetett estünkben a szoros macskakontaktus csak valószínűsíthető volt, azonban a klinikai tünetek, a szövettani kép és a kóros szerológiai lelet alapján a lymphadenopathia egyéb okainak kizárását követően fel lehetett állítani a diagnózist.

A felinosis kapcsán *differenciáldiagnosztikai* szempontból szóba jövő kórképek: mononucleosis infectiosa, toxoplasmosis, tularaemia, brucellosis, tuberculosis, sarcoidosis, Hodgkin-kór, syphilis, lymphogranuloma venereum (6, 9, 10). Betegeink esetében ezek a kórképek részben a szerológiai vizsgálatok, részben a szövettani kép alapján kizárhatók voltak.

A klinikai kép tekintetében a felinosisnak *típusos* és *atípusos* formája különíthető el, amelyek jellemzőire vonatkozóan utalunk a szakirodalomban

4. táblázat: A *B. henselae*-infekció igazolásának lehetőségei (1, 6, 7, 9, 10, 11, 14)

1. Szerológia: az ellenanyagok kimutatása IIF- vagy ELISA-módszerrel
2. Tenyésztés nyirokcsomó-punctátumból (3, 13, 15)
3. Biopsziás anyagban a kórokozó kimutatása Warthin–Starry-féle ezüstözéssel
4. A kórokozóspecifikus DNS, illetve 16S riboszóma-RNS kimutatása PCR-módszerrel

5. táblázat: A macskakarmolási betegségben alkalmazható antibiotikumok (2, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

Antibiotikum	Adagolás
Azithromycin	1. napon 10 mg/kg, majd 5 mg/kg 1–2 hétig
Ciprofloxacin	20–30 mg/kg 7–14 napig
Rifampicin	10–20 mg/kg 7–14 napig
Trimethoprim/sulfamethoxazol	6–8 mg/kg 7 napig
Javasolható még: aminoglikozidok, tetracyclinek, II. és III. generációs cefalosporinok adása	

szereplő leírásokra (2, 6, 7, 9, 10, 11, 14). Elsődleges bőrelváltozás egyik esetünkben sem volt észlelhető, és ilyen betegeink anamnézisében sem szerepelt.

Felinosisban jellemző a megnagyobbodott nyirokcsomók szövettani képe (1, 4, 7, 9, 10). Az első betegből eltávolított inguinalis nyirokcsomó *(1. ábra)*, valamint a második betegből vékonytűbiopsziával nyert szövetminta a betegségre típusos hisztológiai megjelenést mutatott. Az atípusos esetek előfordulási gyakorisága részben a diagnosztika fejlődésének köszönhetően, részben annak következtében, hogy gondolunk a lehetőségére, fokozatosan nő. E betegek többségének szisztémás tünete is van. Felinosisban a laboratóriumi eltérések többnyire jelentéktelenek, ezt eseteink is igazolták.

Az első betegnél atípusosnak tekinthető a mesenterialis és a májkapuban észlelt lymphadenomegalia.

A második betegnél rendkívül szokatlan volt az elsőként észlelt elváltozás lokalizációja. A makroszkóposan benignus tumornak tűnő képletekből készült szövettani feldolgozás malignus lágyrészfolyamat valószínűségét vetette fel. Ez utóbbi lehetőségének kizárása csak az elvégzett immunhisztokémiai reakciók (pan-keratin, 8 és 18 keratin, S-100, CD-ia, EMA reakciók negativitása, vimentin pozitivitás) segítségével vált lehetővé. Vizsgálataink eredményét a beteg későbbiekben típusossá váló kórlefolyása, az igazolt ismétlődő macskakontaktus, az emelkedett *B. quintana* specifikus IgG valamint az elkülönített kontaktállatok szerológiailag kimutatott fertőzöttsége is megerősítette.

A *B. henselae* infekció igazolásának lehetőségei a *4. táblázatban* láthatók. Az IIF módszer első esetünknél *B. henselae* és *B. quintana*, míg második esetünknél *B. quintana* specifikus IgG-típusú ellenanyag jelenlétét igazolta. A második betegnél Warthin–Starry-féle ezüstimpregnációval kimutathatók voltak az apró pálca alakú baktériumok.

A felinosisban szenvedő betegek többségében kezelésre nincs szükség. A megnagyobbodott nyirokcsomók rendszerint néhány hét alatt, ritkábban 2–6 hónap alatt szignifikáns mértékben megkisebbednek. Ebből következik, hogy immunkompetens, egyébként panaszmentes betegeknél nem feltétlenül szükséges antibiotikum-kezelés. Ezzel szemben indokolt a terápia általános tünetekkel, abscessusképződéssel járó típusos, az atípusos formák, valamint immundeficiencia esetén. A bacteriaemia parenteralis antibiotikum-kezelést tesz szükségessé, amelyet olykor 4–8 hétig folytatni kell a relapsus megelőzése érdekében (10). Az első betegnél a nyirokcsomók csaknem teljes, míg a második betegnél jelentős mértékű involúciója volt észlelhető a kéthetes antibiotikum-kezelést követően. A felinosisban terápiás hatású antibiotikumok az *5. táblázatban* láthatók. A nyirokcsomó beolvadása esetén a genny aspirációjára, esetleg sebészi feltárása is szükség lehet (2, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

A felinosis prognózisa jó, átvészelése után életre szóló immunitás marad vissza (8, 10). A bemutatott esetek tanulsága, hogy a felinosis jelentkezhet atípusos formában is, és az ismeretlen eredetű nyirokcsomó-megnagyobbodás hátterében bartonella-infekció lehetőségére is gondolnunk kell.

IRODALOM: 1. *Adal, K. A., Cockerell, C. J., Petri, W. A.:* Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections due to Rochalimaea. N. Engl. J. Med., 1994, *21*, 1509-1515. – 2. *Bass, J. W., Freitas, B. C., Freitas, A. D. és mtsai:* Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr. Infect. Dis. J., 1998, *17*, 447-452. – 3. *Deák J.:* Bartonella. In Klinikai és járványügyi bakteriológia Főszerk.: Czirók É. Melania Kft., Budapest. 1999, 529-531. old. – 4. *Donnely, A., Hendricks, G., Martens, S. és mtsai:* Cytologic diagnosis of cat scratch disease by fine-needle aspiration. Diagnostic Cytopathology, 1995. *2*, 103-106. – 5. *Glaus, T., Hofmann, R.:* Seroprevalence of Bartonella henselae infection and correlation with disease status in cats in Switzerland J, Clin Microbiol., 1997, *11*, 2883-2885. – 6. *Heizmann, W. R., Schalasta, G., Moling, O. és mtsa:* Katzenkratzkrankheit Dtsch. Med. Wschr, 1996, *121*, 622-626. – 7. *Jerris, R. C., Regnery, R. L.:* Will the real agent of cat-scratch disease please stand up? Ann. Rev. Microbiol., 1996, *50*, 707-725. – 8. *Margileth, A. M.:* Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. Pediatr Infect. Dis. J., 1992, *11*, 474-478. – 9. *Marton A., Debreczeni J., Novák A.:* A macskakarmolási betegség és a Bartonellák okozta egyéb kórképek. LAM, 1997, *7*, 486-491. – 10. *Martyin T., Bányai T.:* A macskakarmolási betegség és a Bartonellák által okozott egyéb infekciók. Infektol. Klin. Mikrobiol., 2000, *2*, 77-82. – 11. *Nadal, D., Zbinden, R.:* Erkrankungen durch Bartonellen Internist, 1996, *37*, 890-894. – 12. *Pretorius, A. M., Kelly, P. J., Birtles, R. J. és mtsa:* Isolation of Bartonella henselae from a serologically negative cat in Bloefontein J. South Afr. Vet. Assoc., 1999, *4*, 154-155. – 13. *Schwartzman, W. A., Nestbit, C. A., Baron, E. J.:* Development and evaluation of blood-free medium for determining growth curves and optimizing growth of Rochalimaea henselae. J. Clin. Microbiol., 1993, *7*, 1882-1885. – 14. *Schwartzman, W.:* Bartonella (Rochalimaea) infections: Beyond cat scratch. Ann. Rev. Med., 1996, *47*, 335-364. – 15. *Wong, M. T., Thornton, D. C., Kennedy, R. C. és mtsa:* A chemically defined liquid medium that supports primary isolation of Rochalimaea (Bartonella) henselae from blood and tissue specimens. J. Clin. Microbiol., 1995, *3*, 742-744.

(Tokodi István dr., *Székesfehérvár*, Seregélyesi út 3. 8000)

A pancreas lymphoepithelialis cystája

Székely Eszter dr.[1], Tarján Zsolt dr. [2] és Csapó Zsolt dr.[3]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Patológiai Intézet (igazgató: Schaff Zsuzsa dr.)[1]
Radiológiai Klinika (igazgató: Makó Ernő dr.)[2]
I. Sebészeti Klinika (igazgató: Flautner Lajos dr.)[3]

A szerzők retroperitonealis lymphoepithelialis cysta esetét mutatják be. Az e lokalizációban ritkán előforduló benignus tumorszerű laesio, szövettanilag branchiogen cystára emlékeztet. Az elváltozásra általában véletlenül, más betegség miatt végzett UH-,ill. CT-vizsgálatok során derül fény. Eltávolítása a jelenlegi általános nézet alapján mindenképpen ajánlott, amennyiben azt a beteg általános állapota megengedi, ugyanis egyéb műtéti beavatkozást igénylő elváltozástól lehetetlen biztonsággal elkülöníteni UH-,ill. CT-vizsgálat alapján, tumor vonatkozásában negatív citológia esetén pedig felmerülhet a mintavétel pontatlansága.

Kulcsszavak: pancreas, lymphoepithelialis cysta

Lymphoepithelial cyst of pancreas. Authors present a case of a retroperitoneal lymphoepithelial cyst, which occurs rarely in this localisation. The histological picture is reminiscent of a branchiogen cyst. Usually it is recognised accidentally, with US or CT examinations performed for other reasons. In case the general condition of the patient is satisfactory, the surgical removal of such a tumour is recommended , since it is almost impossible to differentiate from more harmful lesions by CT or US examination, and if there are no tumour cells on the smears obtained by fine needle aspiration, there is always the doubt of sampling error.

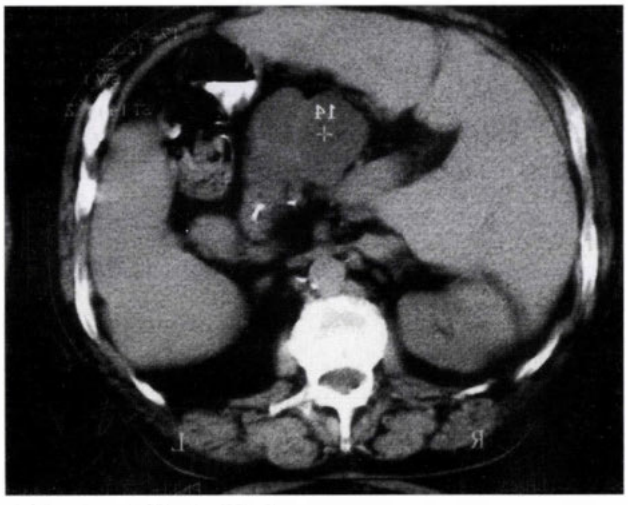
Key words: pancreas, lymphoepithelial cyst

A lymphoepithelialis cysta nevéből adódóan nyirokszövettel övezett hámbélésű cysticus tumorszerű laesio. A szervezetben elsősorban a fej-nyak régióban fordul elő. Hasonló elváltozások jóval ritkábban, de retroperitonealisan is megjelenhetnek. Általában cysticus tumor ill. pseudocysta CT-,ill. UH-képét utánozzák, és a lokalizáció miatt preoperatív diagnózisuk jóval nehezebb, mint a nyakon megjelenő hasonló elváltozásoké. Tekintettel arra, hogy az eddig közölt esetek retroperitonealis elhelyezkedésűek, de a pancreas felszínével általában szoros összefüggést mutatnak, lymphoepithelialis cystájáról csak olyan esetben beszélhetünk, amikor a cystát körkörösen pancreasszövet veszi körül.

Esetismertetés

Kórtörténet

A 72 éves férfi beteg anamnéziséből, az utóbbi 20 évben 4 alkalommal kialakult thrombophlebitise említendő. Legutóbbi az I. Sebészeti Klinikára való felvétele előtt néhány héttel zajlott. Ennek kivizsgálása során derült fény májcirrhosisára, ill. a pancreas test-fej határon, a pancreas felszínével összefüggő 7 cm átmérőjű cysticus terimére *(1. ábra)*. Ez utóbbiból finomtű aspirációs citológiai mintavétel történt, melynek során sejtmentes sűrű folyadék ürült, így a klinikailag feltételezett pseudocysta diagnózist a citológiai vizsgálat megerősítette. Műtét történt.



1. ábra Az elváltozás CT képe

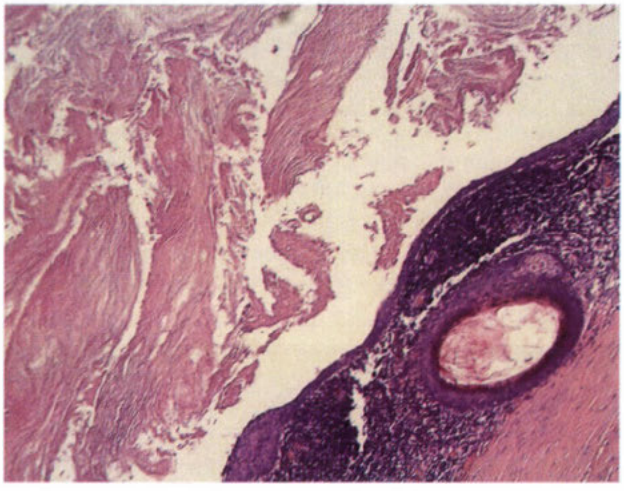
A műtéti preparátum 7 cm átmérőjű, vékony tokkal rendelkező tumornak bizonyult, melynek szövettani diagnózisa a pancreas-retroperitoneum lymphoepithelialis cystája lett. Műtét után egy évvel a beteg jól van, panaszmentes.

Kórszövettani vizsgálat

Az eltávolított szövet makroszkópos képe leginkább hatalmas méretű atheromára emlékeztetett, sűrű, kásás bennékkel. Mikroszkópos vizsgálattal a képlet

szélén nyirokszövet volt látható, centrum germinativummal rendelkező nyirokfollikulusokkal, e mellett a centrumban, a preparátum legnagyobb részét tekintve elszarusodó laphámmal bélelt, szarumasszával kitöltött üreg volt. *(2. ábra)* A kép hasonlatos volt egy nyirokcsomóban „kialakult" atheromához, lateralis nyaki cystához, de kiterjedt necrosissal járó magasan differenciált laphámcarcinoma nyirokcsomómetastasisa sem tűnt valószínűtlennek.

A klinikai adatok alapján azonban az utóbbi lehetőséget hamar el lehetett vetni, mivel a betegnek primer laphámcarcinomája eddig nem vált ismertté, egyéb tumorra utaló tünetei nem voltak. A fej-nyak régióban jól ismert lymphoepithelialis cysta, melynek hisztológiai képe a mi esetünknél látottal azonos, retroperitonealis elhelyezkedésű is lehet. Esetünk tehát ritkán előforduló retroperitonealis lymphoepithelialis cystának felelt meg.



2. ábra: Lymphoid szövettel övezett többrétegű elszarusodó laphámmal bélelt tömlő

Megbeszélés

Kérdések

1. Milyen elváltozástól kell a retroperitonealis lymphoepithelialis cystát elkülöníteni a képalkotó vizsgálatok (CT, UH) során?
2. Mi utal a CT alapján arra, hogy nem malignus elváltozásról van szó?
3. Milyen esetben diagnosztizálható a laesio aspirációs citológiával?
4. Milyen diagnosztikus tévedés lehetséges cytológiai mintavétel esetén ?

Válaszok

1. Elsősorban pseudocystától, cysticus tumoroktól (serosus, mucinosus), cysticusan degenerálódott neuroendocrin, ill. solid-papillaris tumortól. A radiológiai kép alapján azonban biztos diagnózis nem lehetséges, szövettani vizsgálat elengedhetetlen, ugyanis a felsorolt tumorok bármelyikével azonos lehet a radiológiai kép.

2. A laesio jól elhatárolódó, körülírt volta, a fal vékonysága a jóindulatúság jele. Malignitás nem valószínű, amennyiben a falban nodulusok, lumenbe domborodó papillák nem látszanak, infiltratív kontúrok nincsenek. A lymphoepithelialis cysta nyirokcsomó-nagyobbodással általában nem jár, szemben a malignus tumorokkal, melyek esetén a pancreas körüli nyirokcsomók megnagyobbodása észlelhető, valamint sok esetben a májban metastaticus gócok is jelen vannak.

3. Amennyiben az aspirátumban lymphocyták, centrum germinatívum eredetű sejtek, kiérett laphámsejtek, ill. magfestést vesztett szarumassza egyértelműen azonosítható, lymphoepithelialis cysta alapos gyanúja merülhet fel.

4. Ha sejtmentes, granularis anyag ürül és a klinikailag feltételezett diagnózis pseudocysta, akkor a kenet alapján besűrűsödött bennékű pseudocysta valószínűsíthető. A cysta rupturája esetén a bélelő laphámsejtek kifejezetten bizarr, atípusos megjelenésűek lehetnek, ilyenkor téves diagnózisként metastaticus laphámcarcinoma lehetősége is felmerül.

Összefoglalás

A pancreas, ill. a retroperitoneum lymphoepithelialis cystája ritkán előforduló daganatszerű laesio. Az angol nyelvű szakirodalomban 33 ilyen esetet közöltek. A leírt esetek többségénél az elváltozás a retroperitoneumban, a pancreas felszínével közvetlen összefüggésben helyezkedett el, de teljesen a pancreasba ágyazott formáról is beszámoltak már (4). E laesiók kialakulásáról különböző feltételezések születtek: pancreasvezeték-elzáródás laphám metaplasiával (10), háminclusio nyirokcsomóban (5). Bár morfológiailag hasonló elváltozások előfordulnak a fej-nyak régióban, és ott egyes feltételezések szerint Epstein–Barr-vírus (EBV) szerepelhet a patogenezisben, a pancreasban, ill. a retroperitoneumban összefüggést az EBV-val eddig nem sikerült kimutatni (8). A differenciáldiagnózist illetően pancreas pseudocysta, ill. egyéb cysticus pancreas tumor lehetősége merülhet fel (1–10).

Amennyiben citológiai mintavétel történik, és az aspirátum megfelelő számban reprezentatív kiérett laphámsejteket, ill lymphoid sejteket tartalmaz, preoperative is diagnosztizálható. A terime eltávolítása azonban a differenciáldiagnózis szempontjából szinte mindig felmerülő egyéb, potenciálisan malignus, ill. malignus viselkedésű tumorok lehetősége (elsősorban a pancreas cysticus neoplasiái) miatt a ma általánosan elfogadott nézet alapján javasolt. Esetünket ritkasága, ill. differenciáldiagnosztikai érdekessége miatt tartottuk megbeszélésre érdemesnek, különösen azért, mert a CT-ill. UH-vizsgálatok emelkedő száma miatt hasonló elváltozások nagyobb előfordulási aránya várható.

IRODALOM: 1. *Adsay, N. V., Hasteh, F., Cheng, J. D. és mtsa:* Squamous-lined cysts of the pancreas: lymphoepithelial cysts, dermoid cysts (teratomas), and accessory-splenic epidermoid cysts. Semin. Diagn. Pathol., 2000, *17,* 56-65. – 2. *Centeno, B. A., Stockwell, J. W., Lewandrowski, K. B.:* Cyst fluid cytology and chemical features in a case of lymphoepithelial cyst of the pancreas: A rare and difficult preoperative diagnosis. Diagn. Cytopathol., 1999, *21,* 328-330. – 3. De *Lorenzi, D., Candinas, D., Flury, R. és mtsai:* Lymphoepithelial cyst of the pancreas. Helv. Chir. Acta, 1993, *60,* 131-135. – 4. *DiCorato, M. P., Schned, A. R.:* A rare lymphoepithelial cyst of the pancreas. Am. J. Clin. Pathol., Philadelphia, 1993, *100,* 708. – 5. *Hisaoka, M., Haratake, J., Horie, A. és mtsai:* Lymphoepitheliel cyst of the pancreas in a 65-year-old man. Hum. Pathol., New York, 1991, *22,* 924-926. – 6. *Liu, J., Shin, H. J., Rubenchik, I. és mtsai:* Cytologic features of lymphoepithelial cyst of the pancreas: two preoperatively diagnosed cases based on fine-needle aspiration. Diagn. Cytopathol., 1999, *21,* 346-350. – 7. *Mandavilli, S. R., Port, J., Ali, S. Z.:* Lymphoepithelial cyst (LEC) of the pancreas: cytomorphology and differential diagnosis on fine-needle aspiration (FNA). Diagn. Cytopathol., 1999, *20,* 371-374. – 8. *Schwarz, R. E., Weiss, L. M.:* Lymphoepithelial cyst of the pancraes. No evidence for Epstein–Barr virus-related pathogenesis. Int. J. Pancreatol., 1999, *25,* 223-227. – 9. *Silverberg, S. G., DeLellis, R. A.:* Farble Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Churchill and Livingstone, 1997, 204. old. – 10. *Sternberg, S. S., Antonioli, D. A., Oberman, H. A.:* Diagnostic surgical pathology. Third edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 1999, 1492-1493. old.

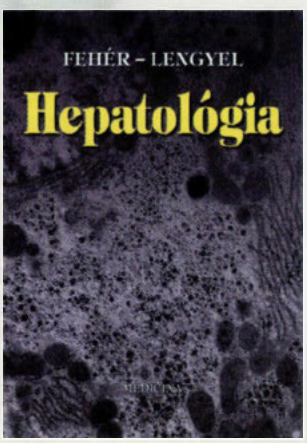
(Székely Eszter dr., *Budapest,* Üllői út 93. 1091)

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) 934-9449

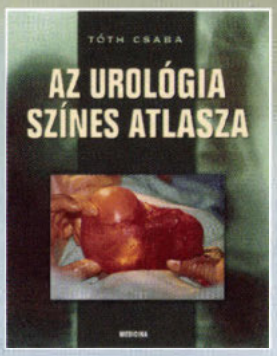
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Hepatológia
Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



E könyvből új megvilágításban ismerhetjük meg a különböző májbetegségek patogenezisét, az új diagnosztikai eljárásokat (pl. PCR-technikák, képalkotó eljárások), a legújabb gyógyszeres kezeléseket (interferonkezelés, nucleosid analógok), valamint az intervenciós és a sebészeti (májtranszplantáció) terápiás beavatkozásokat. A szöveg megértését mintegy ötszáz ábra és jól áttekinthető táblázat segíti. Belgyógyászati és gasztroenterológiai szakvizsgára készülő orvosoknak nélkülözhetetlen ismeretanyagot tartalmaz. Gyakorló orvosok, kutatók haszonnal forgathatják.

Formátum: 202 x 285 mm *Terjedelem:* 1200 oldal *Bolti ár:* 6500 Ft



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

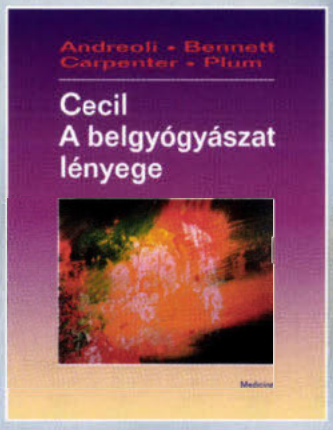
A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, kezelési lehetőségeit, szövődményeit.

Formátum: 202 x 226 mm
Terjedelem: 104 oldal
Bolti ár: 2700 Ft

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella, Rácz Károly, Sípos Gábor, Sréter Lídia, Vereckei András

A „Cecil Essentials of Medicine" tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine" ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.
Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.



Formátum: 214 x 275 mm *Terjedelem:* 1000 oldal *Bolti ár:* 6500 Ft

MEDICINA

Rejtett kincsek a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum Könyvtárában

Napjaink információözönében az Orvosi Hetilap hasábjain talán furcsának tűnik egy könyvtár történetéről írni. A *Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum (PTE OEC) Könyvtárának* története azonban oly különös fordulatot vett az elmúlt év során, amely miatt méltán kerülhet az érdeklődés középpontjába. Majdnem húsz éve dolgozom gyakorló könyvtárosként e munkahelyen, ezért bátran kijelenthetem, egyáltalán nem mindegy, hogy egy orvosi könyvtár létrejötte miniszteri utasításra történik, vagy azt leendő használói tudásszomja, információéhsége hozza létre.

Egészen 2000 kora nyaráig az élt a köztudatban, hogy a *PTE OEC Könyvtára* 1961-ben jött létre. Egy elejtett megjegyzés kapcsán kezdtem el kutatni a gyökerek után, s mára az eddig fellelt „mozaikkockákat" egymás mellé helyezve egy 75 éves könyvtár körvonalai bontakoznak ki. Sajnos a könyvtár első pár évtizedére vonatkozó adatokat olyan gondosan próbálták eltüntetni, hogy néha szinte reménytelennek tűnt kitölteni egy-egy rést, vagy arra gondolni, hogy egyszer mégis egésszé állhat össze a történet. Ezeket a nemrégiben felfedezett, eddig nem ismert éveket szeretném most reflektorfénybe állítani, s megismertetni az olvasókkal, hogy hogyan is kezdődött...

A Pozsonyból menekülni kényszerült *Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem (MKETE) Könyvtárának* állománya, mintegy 78 00 kötet, teljességgel a cseh állam tulajdonába ment át. Az ideiglenesen Budapestre költöztetett egyetem (a jog- és államtudományi kar akkor még Pozsonyban működött) az 1919/20-as tanévet saját könyvtár nélkül volt kénytelen megkezdeni. A könyvtár újjászervezésének gondolata csak az 1920/21-es tanévben vetődött fel. Gazdasági alapját a Vallás- és Közoktatásügyi Minisztérium által 1920 novemberében kiutalt egy millió korona szolgáltatta. Az összeg nagyobb részét (600 ezer koronát) az orvosi kar kapta intézetei és klinikái felállításával kapcsolatos előre nem látható sürgős kiadásainak fedezésére, valamint könyvtári beszerzési célokra. Erre az időszakra tehető az intézeti könyvtárak egész sorának alapítása.

Az 1923 októberében végül is Pécsre települő egyetem könyvtára már saját könyvtári épületbe költözött, és „vagonnyi" könyvállománnyal rendelkezett. Egy 1925-ös jegyzőkönyv tanúsága szerint azonban az állomány legnagyobb részét régi, az oktatás és kutatás szempontjából hasznavehetetlen könyv alkotta. Nem lehet tehát csodálkozni azon, hogy az oktatók és kutatók főként saját intézeteik könyvtárait használták, ahová „idegeneket" nem szívesen engedtek be. Ekkor fogalmazódott meg először az orvoskari könyvtár felállításának gondolata, majd a körülmények kedvező fordulata révén a könyvtár megszervezése. Létrehozója, megteremtője *Pekár Mihály dr.* (1871–1942) prodékán volt, aki nem csupán a tárgyi és személyi feltételek biztosítását tekintette szívügyének, de vállalta a könyvtár igazgatását is. (Bokros teendői ellenére – hiszen az élettan nyilvános rendes tanára, felsőházi tag, prodékán – élete végéig igen nagy hangsúlyt fektetett az orvosi könyvtár zökkenőmentes fejlesztésére.)

Az 1926-ban létrehozott könyvtár névadója *Tóth Lajos dr.* (1856–1926) volt, akit 1879-ben avattak orvosdoktorrá Budapesten, majd 1886-ban egyetemi magántanár lett gyógyszertanból, s bár 1890-ben a kolozsvári egyetem tanárai közé választották, mégis inkább a vallás- és közoktatási minisztériumot választotta. Itt szolgálta – haláláig – a magyar felsőoktatás ügyét. Elévülhetetlen érdemeket szerzett a pozsonyi MKETE Pécsre telepítésében is. Magánkönyvtárát az egyetem orvoskara megvásárolta a *Tóth Lajos Könyvtár* számára. Az államtitkár gyűjteménye főként századforduló előtti orvosi könyvekből állt, de szép számban tartalmazott különlenyomatokat is, *Tóth Lajosnak* dedikált tiszteletpéldányokat is.

A *Tóth Lajos Könyvtár* állományának nagy részét adományozott, vagy megvásárolt orvosi magángyűjtemények képezték. Közöttük jócskán találunk a mű szerzője által az egykori tulajdonosnak szóló bejegyzéseket. Ezek teszik egyedülállóvá, pótolhatatlanná, felettébb értékessé az állományt.

A *Tóth Lajos Könyvtár* számára *Pekár Mihály* az Élettani Intézet két alagsori helyiségét biztosította. Az egyik teremben a raktár kapott helyet, a másikban olvasótermet alakította ki. A raktár berendezését 5 önálló kétoldalú és 3 fal melletti mintegy 550 folyóméter polcból álló állványrendszer alkotta. A polcok méretét állítani lehetett, így a helyiségben 25 ezer kötet számára volt elegendő férőhely. Az állványzatokon kívül egy nagyobb és egy kisebb létra egészítette ki a raktár felszerelését.

Az olvasóteremben egy 84 fiókos, körülbelül 84 ezer kartotékcédula befogadására alkalmas katalógusszekrény, 3 üveges könyvszekrény, 2 db 2,5 m magas könyvállvány, íróasztal, írógép, állófogas,

mosdókagyló, olvasóasztalok, dobogóra helyezett felügyelőasztal és megfelelő minőségű világítóberendezés nyert elhelyezést.

Első könyvtárosa *Édes Karola* volt, aki egyébként a dékáni hivatalban is teljesített szolgálatot, majd *Hopp Irént* és *Ditrói Irént* említik a jegyzőkönyvek.

A könyvanyag feldolgozására 1935-től került sor. Először ötféle katalógust terveztek (betűrendes, címszó, szak, helyrajzi, az adományozók gyűjteményei szerint csoportosított), de ez oly nagymértékben lassította a munkát, hogy végül csupán a betűrendes és szakrendes katalógus készült el. Két év alatt a katalógusfiókok 1/3 része telt meg. 1937 decemberében megközelítőleg 11 500 kötet könyv és csaknem ugyanennyi folyóirat alkotta a *Tóth Lajos Könyvtár* állományát.

A II. világháború kitörése, majd a háborús évek igen sok nehézséget okoztak az egyetem életében, melyek nem kímélték a *Tóth Lajos Könyvtár* működését sem. Az orvoskar professzorai jelentős áldozatokat hoztak a könyvtár zökkenőmentes működtetése érdekében. *Pekár Mihály* például saját szenével fűttette a könyvtár helyiségét a szénkorlátozás ideje alatt. 1942-ben bekövetkezett halála után *Gorka Sándor dr.* (1878–1945) kapott megbízást a *Tóth Lajos Könyvtár* vezetésére.

1944 márciusában a légiveszélyre való tekintettel megfelelő raktárat kellett keresni a klinikák és intézetek értékes felszerelési tárgyai számára. Ekkor került először szóba a *Tóth Lajos Könyvtár* raktárának és olvasótermének ilyen célra történő felhasználása. *Gorka Sándor* hosszas betegsége miatt az orvoskar felkérte *Lissák Kálmán dr.-t* (1908–1982), hogy vegye át a könyvtár irányítását, és felhatalmazta arra is, hogy az Élettani Intézet értékes műszereit is ott helyezhesse el. Csak valószínűsíteni lehet, hogy a Tóth Lajos Könyvtárból ekkortól kezdve került kikölcsönzésre vagy tartós letétbe minden olyan új szerzemény, amelyekre a klinikáknak és intézeteknek a mindennapos munkájukhoz szükségük volt. E feltevést az támasztja alá, hogy az intézetek és klinikák könyvtári állományában a mai napig szép számmal akadnak a *Tóth Lajos Könyvtár* jellegzetes körpecsétjével ellátott dokumentumok.

Az „egyetem értékeinek" a kari könyvtárba történő elhelyezése megpecsételte a könyvtár sorsát. Gyakorlatilag ezzel a döntéssel a könyvtár átalakult egyféle raktárrá, és a könyvekhez nem lehetett hozzáférni. Ekkortól kezdve minden új szerzemény letétbe került, és tulajdonképpen a mai napig nem került vissza könyvtár állományába.

Az 1945-re kialakult kétes politikai helyzetnek is „köszönhető", hogy *Lissák Kálmán* javaslatára tárgyalások kezdődnek a *Tóth Lajos Könyvtár* Egyetemi Könyvtárba helyezéséről. Ekkorra már rendszeressé válnak a rektor engedélye nélkül megtartott házkutatások a könyvtárakban is. Az orvosi kar *Tóth Lajos Könyvtárának* állománya 1946 áprilisában (alapításának 20. évfordulóján) került letétként az Egyetemi Könyvtárba.

Az 1434/1951. évi X. sz. egészségügyi miniszteri leirat újra felvetette az orvoskari könyvtár visszaállításának gondolatát, de ezt a kari vezetés helyhiányra hivatkozva elvetette.

1961-ben már nem lehetett tovább halogatni a kérdést, s a kar *dr. Rúzsás Lajosné Faluhelyi Veronika dr.-t* bízta meg az akkor már *Pécsi Orvostudományi Egyetem Könyvtárának* megszervezésével

Tóth Lajos Könyvtár anyaga csak 1967-ben került vissza az Orvostudományi Egyetemre, de 2000 nyaráig az „Egyetemi Könyvtár leadott orvosi állományaként" emlegették. Ezt a félreértést hivatott tisztázni ez a dolgozat.

A *Tóth Lajos Könyvtár* meglévő állományát 2000 tele óta különgyűjteményként kezeljük, s megkezdődött tudományos feltárása is. A *PE OEC Könyvtára* elektronikus katalógusán keresztül (http://navaho.pote.hu) folyamatosan tesszük közkinccsé az érdeklődők számára.

A dolgozat során felhasznált forrásadatokat kérésre a szerző készséggel rendelkezésre bocsátja.

Ódorné Gracza Tünde

Baráth Jenő professzor életművéről*

„Az orvostudomány legfőbb célja a gyógyítás. Már a régi időktől fogva az a törekvés nyilvánult meg, hogy a betegségek okainak felderítésével és a tünetek finom elemzésével jussanak el olyan módszerekhez, amelyek vagy a betegség gyökeres meggyógyítását, vagy a kórkép kedvező befolyásolásával a természetes gyógyító erők útján létrejövő gyógyulást eredményezzék. Természetesen az aetiologiai az elérendő ideális cél; ha azonban ez még a betegségek kisebb csoportjában valósítható is meg, nem lehet lebecsülnünk azokat a hatalmas eredményeket sem, amelyeket a pharmakotherapia a tüneti kezelés terén felmutathat. A kórélettan, a biochemia és az experimentalis, valamint a klinikai pharmakologia eredményei módot nyújtanak arra, hogy vezető tünetek vagy tünetcsoportok helyes felismerésével és kedvező befolyásolásával olyan pharmakotherapiás eredményeket érhessünk el, amelyek nagy mértékben kielégítők és a régebbi therapiás nihilizmust indokolatlannak tüntetik fel."

Az idézett gondolatok ma is érvényesek, igazi tudós fogalmazta meg, *Baráth Jenő dr. (1. ábra).*

1895. március 6-án született. Orvosi diplomáját 1919-ben nyerte el. Egy éven át *Budapesten,* a *Kun utcai Kórházban* dolgozott. 1920-ban került a *Pázmány Péter Tudományegyetem dr. Korányi Sándor* egyetemi tanár által vezetett *III. Belgyógyászati Klinikájára.* Tizen-

* A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság, a Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója és a Budapest Fővárosi Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet „Prof. Dr. Baráth Jenő pályájáról, különös tekintettel az életbiztosításra. Korányi Sándor tanítványáról – születése 105. évfordulóján" címmel tartott emlékülés alapján.

1. ábra: Baráth Jenő professzor fényképe

A MAGYAR
ORVOSI KÖNYVKIADÓ TÁRSULAT
KÖNYVTÁRA

CLI. KÖTET. 1937.

Dr. BARÁTH JENŐ

HYPERTONIÁK
ÉS ÉRBETEGSÉGEK

BUDAPEST
1937

2. ábra: Baráth Jenő professzor 1937-ben megjelent könyvének 1. oldala

hat éven át tanult és dolgozott ott, előbb gyakornokként, majd tanársegédként. Magántanári habilitatiót is nyert. Élete pályáján meghatározó volt, hogy *Korányi Sándor* professzor tanítványa és munkatársa lehetett. Mestere, *Korányi Sándor* és annak adjunktusa, *Róth Miklós* kitűnő kötetet szerkesztett – *„Összefoglaló szemlék a belorvostan köréből"*–, *Baráth Jenő „Újabb vizsgálatok a tuberculosis chemotherapiájában"* címmel írt fejezetet. *Gimes* és *Györgyi* (2) fontos adatot közöl: „Az orvosok a Korányi-klinika fennállásáig (1936-ig) a Klinika osztályairól kerültek a röntgenbe, belgyógyászati kiképzések közben vagy után. Az első években a Klinika tagjai, így Haynal Imre, Baráth Jenő, Vándorfy József is, osztályos munkáik mellett rendszeresen segédkeztek az átvilágításokban".

Az *„Orvosképzés"* 1925-ben külön füzetet bocsátott ki *Korányi Sándor* 25 éves tanári jubileumára. *Baráth Jenő*, a tanársegéd társszerzővel írt közleménye: *„A calciumsók hatása a veseműködésre"*. 1932-ben kritikus elemzést adott a kemo- és farmakoterápiáról.

Johan Béla (4) említi *Baráth Jenőt* a budapesti királyi *Orvosegyesület* „rendes tag"-jaként, lakcíme: Budapest IX. kerület, Üllői út 53/b., a tagság 1920-tól datálódik. A *Jubiláris Évkönyv* (7) 1920 decemberét tünteti fel a tagság kezdeteként, az új lakcím: Budapest, V. kerület, Nádor utca 28. Az *Évkönyvből* megtudjuk, hogy a *Friedrich-jutalomdíj* bírálóbizottsága: *Barla-Szabó József* elnök, a tagok: *Baráth Jenő* és *Elischel Ernő*.

1937-ben, *Budapesten* jelent meg *„Hypertoniák és érbetegségek"* című kézikönyve, amelyet a géniusz *Markusovszky Lajos* által alapított *Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat* adott ki CLI. köteteként *(2. ábra)*. A 207 oldalas, 22 szövegközti ábrát és a 2 színes táblát tartalmazó könyv a tárgykör korszerű, nagy gyakorlati tapasztalaton alapuló összefoglalását adta. Az ajánlás: „Báró Korányi Sándor egyetemi tanár úrnak a tanítványi hálájával és tiszteletével a szerző". Az előszóban néhány morbiditási adat van, majd *Baráth Jenő* professzor kiemeli a kérdés fontosságát. Befejezésül ismét mesterét említi: „Mély hálával gondolok munkám befejezésénél volt főnökömnek, báró Korányi Sándornak jóságára és bölcs irányítására, mely lehetővé tette, hogy klinikáján a vérnyomás-emelkedéssel járó betegségeket tanulmányozhassam és ott szerzett tapasztalataimat értékesíthessem." A könyv Általános része 8, Klinikai része 16 fejezetet tartalmaz. Olvashatunk a vérnyomásmérésről, a vérnyomás nagyságáról, ingadozásairól, szabályozásáról, a vérnyomás-emelkedések okairól, az öregedéseket kísérő elváltozásokról, a tünettanról. A szemfenéki változásokról szóló fejezet *Pelláthy Béla* egyetemi magántanár munkája. A Klinikai részben olvashatunk a vesebajokkal való kapcsolatról, az arteriosclerosisról, fertőzéses és gyulladásos sérvmegbetegedésekről, hormonális összefüggésekről, a klimaktériumról. A könyv végén a főbb forrásmunkák felsorolása, igen bőséges név- és tárgymutató van. Mindvégig világos, logikus okfejtésekkel, hatalmas tudásanyaggal és közérthető stílussal találkozunk.

Baráth Jenő széles látókörű orvosként felismeri az életbiztosítási vizsgálatok komoly jelentőségét is a vérnyomás mérése szempontjából. Már könyve „Bevezetés"-ében kiemeli a biztosítási vizsgálatok jelentőségét a következők szerint:

„A modern élet keretében fontos szerepet játszik az életbiztosítás, amely ma már nagy tömegekre terjed ki. A biztosítással kapcsolatos orvosi vizsgálatnál minden alkalommal elvégzik a vérnyomásmérést, amelynek eredménye közrejátszik nemcsak a díjtétel nagyságának megszabásában, hanem abban is,

hogy a biztosítási ajánlatot a biztosító intézet esetleg nem fogadja el. Ezen az úton tehát igen sok ember jut ahhoz a felismeréshez, hogy életkilátásaiban a mért vérnyomásértékek nagy szereppel bírnak. A vérnyomásmérés ilyen módon bekapcsolódik a mindennapi élet kereteibe és ez a körülmény csaknem elkerülhetetlenné teszi, hogy felvilágosító tevékenység nélkül is igen sok ember ismerje meg a vérnyomás-emelkedés jelentőségét. Az elutasított beteg ugyanis tapasztalat szerint orvoshoz fordul és az újabb orvosi vizsgálat alkalmával megtudja, hogy az elutasítás oka a nála található vérnyomásemelkedés volt. Azonban éppen az életbiztosítási vizsgálatoknál összegyűjtött óriási tapasztalattömeg volt az, amely a vérnyomás-emelkedéssel kapcsolatos megbetegedésekre, valamint ezen betegségek prognózisára vonatkozólag felbecsülhetetlenül értékes adatokat szolgáltatott."

Különösen fontosnak tartjuk megemlíteni *Baráth Jenő* elismerő véleményét az életbiztosítási vizsgálatokkal kapcsolatban, amikor a következőket írja:

„A normális vérnyomás értékére vonatkozólag a rendelkezésre álló adatok nem egészen egyöntetűek, aminek oka abban rejlik, hogy különböző szerzők, különböző viszonyok között és nem egyforma eszközökkel állították össze az erre vonatkozó adatokat. Általában az életbiztosító társaságok nagy tömegekre támaszkodó adatai inkább megbízhatóknak tekinthetők, mint egyes szerzőknek néhány száz vagy legfeljebb néhány ezer esetre vonatkozó adatai." *Baráth Jenő* prognosztikai útmutatóként is értékeli a biztosítói vizsgálatokat, amikor a magas vérnyomást jelentő mérési értékek megítélését tárgyalja, amivel kapcsolatban következő a véleménye:

„... azt mondhatjuk, hogy 140 mm-en felüli vérnyomásértékeket már kissé emelkedettnek kell tekintenünk, különösen akkor, ha fiatalabb embereknél találjuk. Hogy ennek a kisebb emelkedésnek is jelentősége van, annak magánstatisztikákkal szemben a nagy anyagra támaszkodó biztosító-statisztika ad nyomatékot. Az 1935-ben Londonban tartott biztosító-orvosi nemzetközi kongresszuson erre vonatkozólag May és Olivier, valamint mások a következő adatokat hozták fel: 140 mm-en felüli vérnyomásnál a halálozási többlet 60%-tól 280%-ig terjedhet, megfelelőleg annak, hogy a normális átlagvérnyomás 20-40 életévek között 130/85 mm, míg 40 éven felül is a normális átlagértékek legfeljebb 140/90 mm-ig terjednek. Különösen rossz jel, ha a diastolés nyomás is 90 mm-en felül van. Csak kb. 10 mm-rel ezen normálisnak tartható értékek felett levő vérnyomásértékek nem jelentenek nagyobb kockázatot. Ennél nagyobb emelkedésnél azonban már csak díjtétel-többlettel lehet elfogadni az életbiztosítást, ha a diastolés nyomás nem nagyobb és ha a szív- és veseelváltozások nem mutathatók ki. Tehát már igen kis emelkedések is rosszabb életkilátásokat jelentenek, mint az igen nagy anyagra támaszkodó biztosítási statisztika világosan mutatja."

A mért vérnyomásértékek tehát fontosak az életkilátásban. Felbecsülhetetlennek tartja azokat a vérnyomás-vizsgálati adatokat is, amelyek a későbbi szövődmények eshetőségéről tájékoztatnak. Igazi orvosként nem mellőzi az egész ember vizsgálatának gyakorlati jelentőségét, szót ejt a vérkeringésről, a veséről, a vizeletről stb.

Baráth Jenő rendszeresen tartott előadásokat továbbképző tanfolyamokon, 1937. január 11-én a nephrosclerosisokról (ez évben megjelent az *Orvosképzésben*). Méltatja a témakör jeleseit, *Volhard, Fahr* és *Korányi Sándor* jelentőségét.

1936-ban megszüntették *Korányi Sándor* Klinikáját. *Baráth Jenő* az egyetemi Bőrgyógyászati Klinikára került (1937-ben), ezután 1938-ban főorvos lett a Stefánia úti Belgyógyászati Intézetben, 1945-ig. 1940-ben ott készült egyik gondos összefoglaló közleménye: „A malignus nephrosclerosis". Megemlítjük, hogy az intézmény Budapest XIV. kerületében, Zuglóban, az Ajtósi Dürer sor 23. szám alatt működött, összesen 50 ággyal. *Hetényi Géza* egyetemi magántanár vezette (1, 10).

Foglalkozott az endokrin összefüggésekkel, ennek egyik bizonysága az 1938-ban közzétett tanulmány a pajzsmirigy műtéti beavatkozások magas vérnyomásra gyakorolt hatásáról.

1941. *A Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat* CLXXVII. kötete – *„A légzési szervek betegségei" (3. ábra)* – ragyogó szerzők tollából: *Tátrallyay Zoltán, Hetényi Géza, Kováts Ferenc, Sebestény Gyula,* fejezetszerző munkatársak: *Baráth Jenő, Dobozy Elemér, Ratkóczy Nándor.* Az Előszó *Korányi Sándor* professzor érzelmi töltésű gondolataival készült. *Baráth Jenő* fejezete a XV.: *„A mellhártya és a rekeszizom betegségei",* hat részből áll, korszerű áttekintés az egyes kórfolyamatokról, azok kórisméjéről és kezeléséről. a mindennapokban gyógyító orvos tapasztalatainak tárházát kapja az olvasó. Megható, jó szívvel készített könyv van kezünkben: „báró Korányi Sándor dr. egyetemi nyilvános rendes tanár úrnak 70. születésnapjára hálás tanítványai", benne *Baráth Jenő* és *Fülöp József* elemző tanulmánya: „Vizsgálatok az anaemia perniciosa és a splenomegaliás polycythaemia kóroktani kapcsolatairól".

A *Balatonfüredi Orvosi Tanács* 1943-ban könyv formájában tette közzé „Az 1942. évi Balatonfüredi Orvoshét előadásai"-t. Az Előszó-t az elnök *Boros József* professzor írta, méltatva az eseménysorozatot. Többek között *Boros József, Fornet Béla, Neuber Ede, Novák Ernő* és a világhírű német professzor, *Franz Volhard* egy-egy előadási szövegét találjuk, valamint *Baráth Jenő* egyetemi magántanár munkáját: „A koszorús ütőerek és a peripheriás ütőrendszer megbetegedéseinek kapcsolatai".

Az 1945 után megjelenő *Orvosok Lapja* szerkesztőbizottságában találjuk *Baráth Jenőt,* az egyik főszerkesztő *Horányi Béla* volt, a tagtársak közül kiemeljük Baló József, de Chátel Andor, Fekete Sándor, Horay Gusztáv, Kellner Dániel, Krepuska István, Petényi Géza, Ratkóczy Nándor, Sós József, Zinner Nándor nevét.

1945.: egyetemi címzetes rendkívüli tanári cím; kinevezés osztályvezető főorvosnak a János Kórház I. Belgyógyászati Osztályára. Amikor a Fővárosi János Kórház jubileumi Évkönyvét az alapítás 260., illetve 75. évfordulója alkalmából kiadták, *Korányi András* professzor (5) értékelte *Baráth Jenő* hajdani munkás-

A LÉGZÉSI SZERVEK BETEGSÉGEI

IRTÁK:

vitéz. TÁTRALLYAY ZOLTÁN dr.
EGYETEMI RENDKÍVÜLI TANÁR

HETÉNYI GÉZA dr.
EGYETEMI MAGÁNTANÁR

KOVÁTS FERENC dr.
EGYETEMI RENDKÍVÜLI TANÁR

SEBESTÉNY GYULA dr.
EGYETEMI MAGÁNTANÁR

A II. RÉSZ MUNKATÁRSAI:

BARÁTH JENŐ dr.
EGYETEMI MAGÁNTANÁR

DOBOZY ELEMÉR dr.
EGYETEMI TANÁRSEGÉD

RATKÓCZY NÁNDOR dr.
EGYETEMI RENDKÍVÜLI TANÁR

SZERKESZTETTE:

HETÉNYI GÉZA dr.

BUDAPEST
A MAGYAR ORVOSI KÖNYVKIADÓ TÁRSULAT KIADÁSA. 1941.
FŐBIZOMÁNYOS: EGGENBERGER-FÉLE KÖNYVKERESKEDÉS (RÉNYI KÁROLY)

3. ábra: Baráth Jenő munkájával 1941-ben megjelent kézikönyv címoldala

MAGYAR
BELORVOSI ARCHIVUM

A MAGYAR ORVOSOK SZABAD SZAKSZERVEZETE
BELGYÓGYÁSZ SZAKCSOPORTJÁNAK LAPJA

FŐSZERKESZTŐ
HETÉNYI GÉZA

SZERKESZTIK
GÖMÖRI PÁL és BARÁTH JENŐ

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁROK
PETRÁNYI GYULA és LAJTHA LÁSZLÓ

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG
ÁNGYÁN JÁNOS, FODOR IMRE, FORNET BÉLA, GRÁF FERENC,
HAYNAL IMRE, JULESZ MIKLÓS, KOVÁTS FERENC, LÖWINGER
SIMON, RUSZNYÁK ISTVÁN, SZŐKE ANTAL, ZÁRDAY IMRE

I. kötet

MOKT
BUDAPEST
1948

4. ábra: A Magyar Belorvosi Archívum 1948. évi I. kötetének impresszuma

ságát. Az érdekesség: *Baráth Jenő* egykori elöljárója, – *Korányi Sándor* – a méltató – *Korányi András* nagybátyja volt. Néhány sort kiemelünk: „Kiváló klinikai felkészültsége és tudományos munkássága folytán a hypertonia tárgyköréből habilitált, majd rendkívüli professzori címet nyert. Bár igen nehéz időkben került az osztály élére, vezetése alatt korszerű klinikai és tudományos szemléletet alakított ki. Új vizsgálati eljárások bevezetése, a laboratórium fejlesztése és modern orvosképzés mind a nevéhez fűződnek." Az osztály ágyszáma akkoriban 100 volt. 1995-ben adták ki a Fővárosi Szent János Kórház Centenáriumi Évkönyvét, ebben *dr. Winkler Gábor* (11) idézte fel a I. Belgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosa, *Baráth Jenő* tevékenységét, idézzük: „Tudományos érdeklődése a későbbiekben is elsősorban a magasvérnyomás-betegségre irányult, de ezen túlmenően is széles érdeklődésű, magas fokú szakmai képzettséggel rendelkező, nagy olvasottságú ember volt."

1947-ben hivatalos címtár rögzíti, hogy a Belgyógyász Szakcsoport választmányában *Baráth Jenő* is szerepel (6).

1948-ban jelent meg a *Magyar Belorvosi Archívum*, mint a Belgyógyász Szakcsoport lapjának első kötete. A címoldalból kitűnik, hogy ragyogó személyiségek működtek közre a lap létrehozásában, az egyik szerkesztő *Baráth Jenő (4. ábra)*.

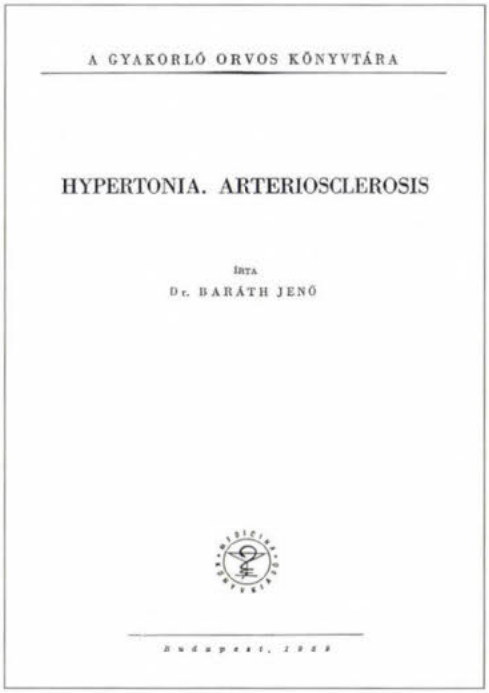
Baráth Jenő előadásai nyomán állították össze és 1948-ban adták ki művét *„A belgyógyászati diagnostica rövid összefoglalása"* címmel. 1948 után a budapesti Tudományegyetem Orvostudományi Karán a belgyógyászati diagnosztika mb. előadója lett.

Baráth Jenő 1952-ben elnyerte „az orvostudomány kandidátusa" tudományos fokozatot, „Kiváló orvos" címet kapott. Ugyanazon évben áthelyezték, kinevezték a november 1-jétől újonnan szervezett *hypertonia osztály* élére. Szanatóriumszerűen működő osztály nyílt a magas vérnyomásban szenvedő betegek, a kórfolyamat patológiájának és terápiájának kutatása érdekében. *Baráth Jenő* jelentős klinikofarmakológiai vizsgálatokat végzett, kiterjesztette a gondozást, orvostovábbképző tanfolyamokon számos előadást tartott. Érdeklődési körébe került a terminalis érrendszerekben lévő zárókészülékek jelentősége. Az Egészségügyi Tudományos Tanács támogatta. Külföldön is szerepelt, például Bécsben, Szófiában, Chicagóban, Baselben.

Budapesten, a János Kórházban az Orvostovábbképző Intézettel közösen tanfolyamot rendezett 1957. november 18-tól 31-ig „hypertonia, arteriosclerosis, öregkori keringési megbetegedések tárgyköréből. Előadások és gyakorlatok reggel 8-tól 1/2 4-ig tartanak".

1958-ban beszámolt tapasztalatairól a hypertoniás betegek új protoveratrin-készítményekkel történő kezeléséről, 1967-ben összehasonlító klinikai vizsgálatait jelentette meg a guanethidin vérnyomáscsökkentő hatásáról.

A Budapest Fővárosi János Kórház-rendelőintézetben töltött időszak alatt *Baráth Jenő* professzor kiadta második könyvét *Budapesten*, 1959-ben. A Medicina Könyvkiadó *„A gyakorló orvos könyvtára"* című sorozatban *(5. ábra)* jelentette meg *„Hypertonia, arteriosclerosis"* címmel, 132 oldalon. Az első rész a hypertonia általános és szociális jelentőségével, a vérnyomásmérés módszereivel és azok hibaforrásaival, a különböző életkorok normális vérnyomásértékeivel, az örökléses tényezők és a külső ártalmak szerepével foglalkozik. A továbbiakban az elsődleges és a másodlagos hypertonia klinikai elemzése található. A szerző


A GYAKORLÓ ORVOS KÖNYVTÁRA

HYPERTONIA. ARTERIOSCLEROSIS

ÍRTA

Dr. BARÁTH JENŐ

5. ábra: Baráth Jenő professzor 1959-ben megjelent könyvének 1. oldala

tárgyalja többek között a vesebajjal és a hormonális eredettel összefüggő kórképeket, az élvezeti szerek toxikus hatásait, a familiáris eseteket, bőségesen sorolva a kezelési módszereket. Külön fejezet a szociális és gondozási kérdések feltárása. A második rész – az arteriosclerosisról – az előidéző okokat, a klinikai képet ismerteti. Külön fejezet tárgya az időskor megbetegedései és a gerontológiai feladatok. Szó esik az általános és speciális terápiáról, végül a munkaképesség, valamint a rehabilitáció tudnivalóiról.

A *Magyar Belorvosi Archívum* 1966-ban supplementumként *Korányi Sándor emlékszámot* jelentetett meg, ebben *Baráth Jenő* munkája: „A terminalis érrendszerben levő zárókészülékek jelentősége egyes belgyógyászati betegségek keletkezésében".

A *hypertonia osztályt* 1967-ben, tehát 15 évi működés után átalakították, III. Belgyógyászati Osztály lett. Ekkor helyezték nyugállományba *Baráth Jenőt*. Az új osztály szakmai profilja: vérkeringési betegségek, azaz kardiológia, hypertonia. Ennek megfelelően történt az osztályvezető főorvos kinevezése is: *Szám István*, az orvostudomány kandidátusa (Budapesti Orvostudományi Egyetem IV. Belgyógyászati Klinikájáról). 1970-ben, a már említett *Jubileumi Évkönyvben Szám István* (8) méltatta elődje, *Baráth Jenő* működését. Néhány elismerő adat: „Az osztály fontos szerepet játszott a magas vérnyomás elleni gyógyszerek klinikai vizsgálatában... Kiterjedt gondozási tevékenység is folyt ... Hypertonia szűrővizsgálatok is történtek ... A Hypertonia Osztály továbbképző tevékenységének fontos szerepe volt a sávfőorvosok szakmai kiképzésében."

Szabadjon kitérőt tennünk. E sorok egyik írója *(Vértes László) Szám István* tanár osztályán töltötte szigorló orvosként 3 hónapos belgyógyászati gyakorlatát, majd 1970. október 1-jétől 1976. január 31.-ig ott dolgozott, időközben belgyógyász szakorvosi képesítését megszerezve. Ismerve orvostörténelmi érdeklődésem, *Szám István* rendszeresen beszélt elődjéről, könyveiről, minden alkalmat megragadott – például számos tudományos előadását –, hogy legalább néhány mondattal méltassa *dr. Baráth Jenő* professzor szakmai működését. Soha nem feledkezett meg arról sem, hogy évente születésnapi köszöntő levelet küldjön. Utaltunk már a *Centenáriumi Évkönyvre*. Abban *Jánosi András és Vass Ágnes* (3) írta a hypertonia, majd a III. Belgyógyászati Osztály történetét. Említik a jelentős gyakorlati és tudományos tevékenységet.

Baráth Jenő professzor 1967-ben, csaknem 5 évtizedes (48 éves) igazi betegcentrikus, kristálytiszta humánummal átitatott munkásság után vonult nyugállományba. 1973. január 22-én, 78 évesen halt meg. Az *Orvosi Hetilapban* – az előbbiekben leírt, személyes áttétel alapján tudva – *Szám István* tanár felkérésére *Takó József* igazgató főorvos (9) által megírt nekrológ jelent meg. A megemlékezés vázolta az életművet, majd mindmáig érvényes megállapítással zárult: „Baráth professzor emberi, orvosi vonatkozásban szűkebb munkahelyén, de országosan és nemzetközileg is komoly tekintélyt szerzett. Fájó szívvel búcsúzunk Tőle, de maradandó értékű könyvei, közleményei, továbbra is szolgálják az orvostudományt."

2001-ben emlékezünk az egyetemes magyar irodalom kiemelkedő személyisége, *Németh László* születésének 100. évfordulójára. A jeles orvos-író-pedagógus műveit áttekintve, találtunk utalást *Baráth Jenő* professzorra. Ady-ligeten, 1954 május elején írta *Németh László* a *„Levelek a hypertoniáról"* című, rendkívül tanulságos munkáit, a harmadik levélből emeljük ki: „A János Kórházban, mint megtudtam, külön hypertoniás osztály is van (a Tanú hajdani kiadója be is ajánlott a főorvoshoz, aki régi sakkbarátja)", majd helyesen látja, hogy ez a profil „eddig csak a tüdőbetegségnek meg a ráknak járt ki". Jól igazolja *Németh László* remekírói és szakmai tudori kvalitását következő megjegyzése: „Így tudtam meg, fokról, fokra, hogy egy új népbetegségben betegedtem meg, melynek az áldozatai sokmilliós láthatatlan köztársaságot alkotnak a föld felületén...". 2000-ben bocsátották az olvasó elé *Németh László* leveleinek szövegét. *Tóth Lászlónak* Ady-ligeten, 1954. április 15-én írta: „... nem bánom, sőt kérem, hogy nézzen meg egyszer Baráth is ... bemegyek a Szilágyi fasorbeli lakásomra, s onnét mehetünk át Baráth-hoz. De jó lenne tán a látogatást nála is előkészíteni." Az egyik későbbi, szintén *Tóth Lászlónak* címzett levélben áll: „A Baráth-kapcsolatot mindenesetre tartsuk fenn. Én úgy számítom, ősz végére föltétlen befekszem az osztályára ... ." 1954. július 23., *Budapesten* kelt levél *Tóth Lászlónak*, részlete: „Baráth-hoz is be készülök feküdni egy-két hétre, de csak a télen, amikor itt a fűtés miatt a legtöbbet szenvedünk..." Megint olyan mondat következik, amely *Németh László* fantasztikus humánumát és önzetlenségét bizonyítja: „őszintén megvallva, inkább a hypertoniások érdekelnének, mint a gyógykezelés."

Bevezetésül *Baráth Jenő* egyik kitűnő közleményének első bekezdését idéztük. Hadd fejezzük be az emlékezést ugyanazon tanulmány szintén időtálló megállapításaival: „Kétségtelen, hogy a pharmakotherapia az utolsó évtizedekben sokat fejlődött és így a gyógyítás eredményessége lényegesen előrehaladt. A symptomák gondos megfigyelése, a sablontherápiától – mely gyakran nélkülözi a tudományos alapot – és a felesleges polypragmasyától való megszabadulás jelentős tényezői a haladásnak. A gyakran hibás therapiás conservatismus és a ma már meg nem indokolható therapiás nihilismus akadályozói a helyes klinikai pharmakologiának, amelynek útjelzői és eredményes fegyvertársai a kísérleti pathologia és pharmacologia."

Függelék

A teljesség igénye nélkül sorolunk fel témákat, amelyekkel *Baráth Jenő* az évtizedek során foglalkozott – a tematika igen gazdag, példamutató.

Korányi Sándor Klinikájáról. Gyógyszeres hatások a vegetatív idegrendszerre, a klimaktérium vérnyomászavarairól, funkcionális vizsgálatok hypertoniában, a kezdődő szívelégtelenség.

A Stefánia úti Belgyógyászati Intézetből. Pajzsmirigyműtétek és hypertonia, a nephrosclerosis, a környéki ütőérbetegségek felismerése.

János Kórház, Hypertonia Osztály. Konyhasódiuresis, higanyos diureticumok, vesefiltratio, az öregedés és a hypertonia, a hypertoniások gondozása, a hypertoniások gyógyszeres kezelése, új diureticumok, új vérnyomáscsökkentők.

A tudományos közlemények zömmel az *Orvosi Hetilap*-ban, továbbá a *Magyar Belorvosi Archívumban* jelentek meg.

Köszönetnyilvánítás. A szerzők ezúton is köszönik az irodalomkutatásban nyújtott értékes segítséget dr. Szabóné Garai Juditnak, a Magyar Tudományos Akadémia Könyvtára osztályvezetőjének, munkájuk támogatását Ferenczi István dr. főigazgatónak és Gács Gyula dr. tudományos bizottsági elnöknek.

IRODALOM: 1. Az Országos Orvosi Kamara hivatalos névjegyzéke, III. évfolyam. Budapest. 1940, 268. old. – 2. *Gimes B., Györgyi G.:* A Ratkóczy iskola történetéből. Magyar Radiológia, 1971, *23*, 67. – 3. *Jánosi A., Vass Á.:* A III. Belosztály története. In Szent János Kórház Centenáriumi Évkönyve, 1710-1895-1995. Budapest. 1995, 72. old. – 4. *Johan B. (Szerk.):* A budapesti Királyi Orvosegyesület 1925. évi Évkönyve. Budapest. 1925, 11. old. – 5. *Korányi A.:* Az I. Belosztály története és működése. In Fővárosi János Kórház Jubileumi Évkönyve, 1710-1895-1970. Budapest. 1970, 21. old. – 6. Magyar orvosok szabad szakszervezete hivatalos címtára. Budapest. 1947, 7. old. – 7. *Salacz P. (Szerk.):* A budapesti királyi Orvosegyesület Jubiláris Évkönyve, 1837-1937. Budapest. 1938, 6, 11. – 7. *Szám I.:* A János Kórház III. Belgyógyászati Osztályának története. In. Fővárosi János Kórház Jubileumi Évkönyve, 1710-895-1970. Budapest. 1970, 27. old. 9. *Takó J.:* Dr. Baráth Jenő, 1895-1973. Orv. Hetil., 1973, *114*, 810. – 10. *Vértes L.:* Emlékezés Dr. Heténvi Géza professzorra. Könyvismertetés, Orv. Hetil., 2001, *141*, 1699. – 11. *Winkler G.:* Az I. Belosztály története. In Szent János Kórház Centenáriumi Évkönyve, 1710-1895-1995. Budapest. 1995, 57. old.

Vértes László dr., Horváth Imre dr.

Bécsi magyar nőgyógyászok

Herzfeld Károly Ágost (1861–1926)

Három magyar származású szülész-nőgyógyász tevékenysége kötődik a második bécsi iskolához: Schlesingeré, Neumanné és Herzfeldé. Közülük Herzfeld volt a legismertebb.

Herzfeld Kőszegen született, orvoscsaládban. A határ menti városban a német kultúra hatása mindig is erősen érvényesült: Herzfeld tehát a magyar mellett a németet is második anyanyelveként beszélte. A helyi elemi iskola elvégzése után középiskoláit így Bécsben, az akadémiai gimnáziumban végezhette, ahol 1879-ben tett érettségi vizsgát. A bécsi egyetem orvosi fakultásának hallgatójaként 1885-ben promoveált. Már medikusként Langer professzor anatómiai intézetben működött mint gyakornok; orvossá avatása után is itt tevékenykedett, Toldt professzor mellett. Négy év anatómusi munka után, 1887-ben került át az I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikára, ahol előbb K. von Braun-Fernwald, majd F. Schauta asszisztense lett. Hétévi klinikai működése alatt számos közleménye jelent meg: 1891-ben már docensként habilitált, s szülészeti előadásokat tartott az egyetemen. 1894-ben megvált a klinikától, és sikeres magánpraxist indított, ám emellett irodalmi tevékenységét sem szüneteltette. Több mint ezer hasműtétjének tanulságairól a *Zentralblatt für Gynäkologie*-ben számolt be. 1895-ben adta ki *Praktische Geburtshilfe* című munkáját, amely több kiadást is megért, és a kor legjobb szülészeti tankönyvének számított. Herzfeldet 1901-ben nevezték ki rendkívüli tanárnak, majd 1911-ben újabb megtiszteltetés érte: a *Kaiser Franz Joseph Nőgyógyászati Ambulatórium* igazgatójává nevezték ki.

Az I. világháború kitörésekor Herzfeld önkéntesként a semmeringi katonai kórház sebésze lett – tevékenységét több kitüntetéssel is jutalmazták. A háború befejeztekor visszatért az Ambulatorium-ba, amelyet a gazdasági nehézségek ellenére is sikerrel irányított. Számos osztrák és német orvosszövetség választotta tagjává. Háza a bécsi társadalmi, irodalmi élet egyik központjának számított. Nővére, Mária a skandináv irodalom fordítójaként és írónőként a jelentős *Baumfeld* díjban részesült.

Herzfeld viszonylag fiatalon, hatvanöt évesen hunyt el influenzában.

Neumann Gyula (1868–1926)

Herzfeld gyakorlati eredményeivel szemben Neumann tudományos munkásságával és különösen a rákkutatás terén végzett vizsgálataival írta be nevét az orvostörténelembe.

Neumann Gyula a bánsági Lugos szülötte volt. A helyi középiskola elvégzése után Bécsben tanult, majd 1891-ben itt is avatták orvosdoktorrá. Első munkahelye a Kohler professzor vezette belgyógyászati klinika lett. Szülészeti és nőgyógyászati képzést a híres Schauta-osztályon kapott, ahol öt évet töltött. 1900-ban habilitált nőgyógyászatból, majd a *Betegsegélyző Intézet* ginekológusa lett. 1910-től a bécsi *Kereskedelmi Kórházban* vállalt konziliáriusi tisztséget.

Gazdag irodalmi munkássága eredményeképpen 1912-től rendkívüli tanárként adhatott elő a bécsi egyetemen. Első közleményeiben az embrió fejlődésével és kórtanával foglalkozott. Jelentősebb tanulmányai közé a következők tartoztak: *Beiträge zur Lehre vom malignem Deciduom* (1897), *Das sogenannte tuberose subchoriale Haematom der Decidua* (1898) és az *Über Blasenmole und malignes Deciduom* (1899). Új műszert talált föl a medence mérésére, amely máig a Neumann-féle pelvigráf néven ismeretes. Találmányát a Német Ginekológusok Nagygyűlésén, Berlinben, 1899-ben ismertette. Rákkutatási eredményeiről *Neues Krebsbuch* című könyvében számolt be: e művében Neumann azt igyekezett bizonyítani, hogy a rákot bizonyos parazita okozza.

Neumann híres volt zeneszeretetéről: maga is komponált és több hangszeren is játszott. Fiatalon halt meg.

Schlesinger Vilmos (1839–1896)

Schlesinger nem csupán nőgyógyászként alkotott jelentőset: élettani kísérleteit Erna Lesky is több helyütt méltatja a bécsi iskoláról szóló munkájában.

Schlesinger a pest megyei Tinnye községben született. Egyetemi tanulmányait Pesten kezdte és Bécsben fejezte be. Anatómiát Hyrtlnél, élettant Brückénél, kísérleti kóroktant pedig Strickernél hallgatott. Első munkahelye az egyetemi nőgyógyászati klinika lett – itt nyert 1874-ben a *Charité Frauenkrankeninstitut* igazgató főorvosa lett – ezt az állást élete végéig betöltötte.

Schlesinger első jelentős közleménye a *Medizinisches Jahresbuch*-ban jelent meg, még asszisztens korában. Oser Lipóttal, a *Rotschild* kórház belgyógyász főorvosával olyan központot azonosítottak a medulla oblongatában, amelynek ingerlése méhösszehúzódást eredményezett. E kísérletnek akkoriban alapvető fontosságot tulajdonítottak, mert úgy gondolták, hogy ez a módszer lehetőséget nyújt a terhesség megszakítására.

1878-ban Schlesinger megalapította a *Wiener Medizinische Blätter* című orvosi folyóiratot, amely az orvostudomány fejlődését ismertette a gyakorló orvosokkal. Felvilágosító, ismeretterjesztő cikkeit és szépirodalmi munkáit a *Der Wanderer* nevű lapban publikálta. Nagy visszhangot keltő cikke jelent meg a párizsi és bécsi prostitúcióról is. Hírnevének köszönhetően a Salzburgba látogató III. Napóleon császár is vele kezeltette magát. A kor uralkodó szellemével kevéssé egyező szocialista nézetei miatt azonban mégsem futhatott be egyetemi karriert. Herzfeldhez és Neumannhoz hasonlóan őt is korán, 59 évesen érte a halál.

IRODALOM: 1. *Fischer, I. (szerk.):* Biographisches Lexicon der hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre. Wien und Leipzig, 1932–1933. *1,* 528. old., *3,* 195. old. – 2. *Lesky, E.:* The Venna Medical School of the 9th Century. Johns Hopkins Unio. Press, Balimre and London, 1976, 426-427., 563. old. – 3. Österreichisches Biographisches Lexicon 1815–1950. Wien. 1959, *IV,* 563., *X,* 200. old.

Alexander Emed dr.

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
Telefon: 312-2650 Fax: 312-2450
E-mail: medkiad@mail.matav.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály

1054 Budapest, Zoltán utca 7.
Telefon: 302-6288 Telefon/fax: 302-6293

Márkaboltjaink

Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596

Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447

Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

Medicina könyvárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26.

Medicina Könyvesbolt
7624 Pécs, Szigeti út 12. Telefon: (72) 536-000/1720

Medicina Könyvesbolt
6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. Telefon: (62) 420-418

Az Orvosi Hetilap 1901, *45* 13. számából

A gyormortáji bordaközi phonatios jelenségekről

Írták: Weisz Ede dr. pöstyéni fürdőorvos és Zirkelbach Antal dr. klinikai gyakornok

Közlemény a budapesti magyar kir. tud.-egyetem II. sz. belklinikájáról. (Igazgató: Kétly Károly tanár.)

A mennyiben a bordaközi phonatios jelenségek[1] már eddig is élettani érdekességükön kívül egyes esetekben klinikai használhatóságot tanúsítanak, czélszerűnek mutatkozott a phonatios bordaközi jelenségeknek a gyomortájon való viselkedésével közelebbről foglalkozni. Az „Új vizsgálati eljárás" czímű dolgozatban a gyomrot illetőleg röviden csak annyi van felemlítve, hogy néha a phonatios jelenségek a Traube-féle térben is látszanak. A dolog ott úgy van feltüntetve, mintha ezen Traube-féle térbeli phonatios jelenségeket maga a gyomor is képes volna szolgáltatni.

Szükségesnek mutatkozott tehát azzal tisztába jönnünk, hogy ezen jelenségeket mennyiben lehet tényleg a gyomorral oki összefüggésbe hozni. Azonkívül még számos más kérdés is kínálkozott a gyomor körében, nevezetesen: vajjon bir-e közvetlen vagy közvetített befolyással a gyomor különböző teltsége a jelenségekre; vajjon az egyén helyzete is változtat-e valamit a jelenségek fokán, terjedelmén stb.

Vizsgálatainkat 40 különböző korú, többnyire mérsékelt vagy rossz táplálkozású klinikai fekvő és kis részben ambulans betegen végeztük. A priori olyan betegeket kellett választanunk, a kik a phonatios jelenségeket egyébütt is legalább elég jól adták. Ez okból túlnyomólag férfibetegekkel foglalkoztunk, lévén nőknél a vizsgálandó terület az emlők által többé-kevésbbé fedve.

Vizsgálataink eredményeit előre megvonalozott schemákon vettük jegyzésbe, a hol a különböző bordaközök és különböző vizsgálati vonalak fel voltak tüntetve. *Vizsgálataink olyformán csak a bal oldalnak V—XI. bordaközeire és parasternalis, mamillaris, mellső, középső és hátsó axillaris vonalaira terjeszkedtek.*

A kitüzött kérdéseknek megfelelőleg betegeinket többnyire többszörösen vizsgáltuk: üres, felfújt (Frerichs szerint) és telt (ebéd után) gyomorral; hanyatt és oldalt fekvésben, ülve és állva. Vizsgáltunk azonfelül több beteget bélfelfúvás után is. Időközben alkalmunk volt, kutatandók a hasür nagyobb fokú feszültségének esetleges befolyását, néhány ascitikus beteget is vizsgálni.

Eleve azt vártuk, a mennyiben a phonatios bordaközi jelenség meglehetős érzékeny tünetnek bizonyult, hogy a különböző viszonyoknak a phonatios jelenségekre igen is lesz módosító befolyása. Ebben ezen új vizsgálati eljárásnak bizonyos előnye és bizonyos hátránya is rejlik. Utóbbi különösen a kopogtatás egyöntetübb leletével szemben, főleg a be nem avatottak előtt fog szembetünhetni, mert első tekintetre az olyan eljárás, melynek vizsgálati eredményeit sok mindenféle és néha csekélynek látszó külső ok megváltoztatni képes, a tekintetbe vendő tényezők sokasága folytán bonyolultnak, a különböző tényezők tekintetbe vétele nélkül pedig megbizhatatlannak fog látszani. A kopogtatásnál máskép állnak a dolgok. Nem szenved kétséget, hogy az egyén különböző helyzete, a gyomor kisebb-nagyobb teltsége a kopogtatásra is kell, hogy megfelelő módosító befolyást gyakoroljon. Ámde épen a gyomor táján olyanok a kopogtatási viszonyok, hogy azok kisebb külső okokra kevésbbé változnak, mint a *szemünknek* hozzáférhető bordaközi jelenségek. A mint tehát a phonatios bordaközi jelenségeknek könnyü befolyásolhatása felületes megtekintésre az eljárás hátrányának látszhatik, úgy épen a jelenségek nagyfokú érzékenységében azoknak előnye is rejlik, ha arról van szó, hogy a dolog mélyébe hatolva, a jelenségek finomabb árnyalatait a bár finoman változtatott viszonyok kifejezéseként tanuljuk megismerni és értékesiteni.

[1] Lásd Weisz Ede dr: Új vizsgálati eljárás. Orvosi Hetilap 1900. 4 sz. és Klinikai füzetek 1900. 5. f. Továbbá Kétly László dr. és Weisz Ede dr.: Menynyiben lehet a phonatios bordaközi jelenségeket exsudatum pleuriticum eseteiben értékesiteni? Magyar Orvosi Archivum. 1900. 6 füzet.

Az egyén helyzetének befolyása üres gyomor mellett. A különböző helyzet a különböző vizsgálati vonalakra más-más befolyással szokott lenni. Nem mondhatni tehát, hogy ez vagy az a helyzet a phonatios jelenségeket valamennyi vizsgálati vonalban egyenlő mérvben fokozná vagy csökkentené. A rendes inkább az, hogy helyzetváltozásnál a jelenségek egyes vizsgálati vonalakban élénkülnek, mi alatt más vizsgálati vonalakban egyidejüleg többé-kevésbbé csökkennek (ugyanezt a gyomortartalom módosító befolyásáról is többé-kevésbbé mondhatni). Ritkán még az is megesik — és ez a különböző teltségü gyomorra szintén áll —, hogy a jelenségek a külső viszonyok megváltozása daczára lényegesen nem igen változnak.

A *bal parasternalisban* — az V. bordaköztől fogva — a jelenségek leginkább hanyattfekvésben szoktak látszani. Ha, mint ez elég gyakori, a parasternalisban hanyattfekvésben sem látszik jelenség, akkor ülve, még inkább állva sem szokott látszani. Ha a phonatios jelenség a parasternalisban gyenge, úgy ülve, még inkább állva el szokott tünni.[1] Ha hanyattfekvésben a parasternalis jelenségek élénkek, a helyzetváltozás által néha nem igen változnak, többnyire azonban ülő, még inkább álló helyzetben lényegesen gyengülnek vagy egészen el is tünnek.

A *bal mamillarisban* a jelenségek helyzetváltozásra csak ritkán nem, többnyire azonban változnak. Szabályok, melyek valamennyi embernél egyformán érvényesülnének, a különböző helyzetre nézve nem állithatók fel. Általában a következőket mondhatjuk: a jelenségek a mamillarisban többnyire szintén hanyattfekvésben látszanak legjobban, rosszabbul ülő és legrosszabbul álló helyzetben. Egyes ritka esetekben a jelenségek épen hanyattfekvésben a leggyengébbek, ilyenkor élénkségük nem csak oldalfekvés, hanem ülő s álló helyzet által is szokott növekedni.

A bal mellső axillarisban a jelenségek helyzetváltozásra többnyire változnak, csak ritkán nem. A változás a VII. és VIII. bordaközben általában gyakoribb és nagyobb mérvü, mint az V. és VI. bordaközben, mely magasabban fekvő bordaközökre a helyzetváltozásnak többnyire kisebb a hatása. Egységes szabályt itt sem állithatni fel, de bizonyos szabályszerüségek felmerülnek. Igy az *álló* helyzetről azt mondhatni, hogy az egész mellső axillaris vonal jelenségeire többnyire egyenletes élénkítő hatása van; néha az álló helyzet élénkítő hatása csak lent (VII—VIII. bordaköz) mutatkozik és a felső bordaközökben (V—VI.) néha még az is megeshetik, hogy álló helyzetben gyengülnek a jelenségek. Igen érdekes reciprocitást láttunk sok esetben a VII. és VIII. bordaközben a *fekvő és ülő helyzet* között, a mennyiben az illető egyéneknél ülve csak a VII., fekve csak a VIII. bordaköz mellső axillarisában mutatkozik jelenség. Ugy látszik, a mellső axillaris VII—VIII. bordaköze oly érzékeny pleuralis tér, mely fekvéskor és üléskor nagyon könnyen megy lényeges átalakuláson át, mert csak úgy történhetnék, hogy a jelenség, mely hanyattfekvésben csak a VIII. bordaközben végződik, ülve már a VII. bordaközben érjen véget. *Oldalfekvést* illetőleg úgy tapasztaltuk, miszerint a hanyattfekvéshez viszonyitva, jobbára a felső bordaközökre (V—VI.) szokott élénkitőleg hatni.

A középső és hátsó axillarisban is többé-kevésbbé szoktak a jelenségek helyzetváltozásra módosulni. Általában fekve leggyengébbek a jelenségek — itt a világitás is a legrosszabb —, ülve vagy oldalfekvésben élénkülnek s állva a legélénkebbek.

A vizsgálati vonalak mély pontjain a jelenségeket elégszer csak álló helyzetben lehet előtüntetni.

A felfújt és telt gyomor befolyása a phonatios jelenségekre. Vizsgálatainkból kitünt, hogy a gyomor különböző fokú teltsége — gázokkal vagy eledellel — befolyással szokott lenni a baloldali phonatios jelenségekre. Ezen befolyás legjobban a bordaívnek megfelelő, mélyebb bordaközrészletekre látszik érvényesülni, néha azonban a gyomortartalom módosító befolyása felterjed részben

[1] A bal parasternalisban mutatkozó gyenge jelenséget néha az által tudtuk fokozni, ha a beteget jobb oldalára fektetve oldalhelyzetbe hoztuk.

a középső és hátsó axillaris V. bordaközéig, úgy hogy ritkán még távolabbi hatásról is lehet szólni.

A gyomortartalom módosító befolyása korántsem mondható egységesnek, a mennyiben ugyanazon helyzetben vizsgált egyének sem adnak mindig megegyező eredményt, a minek magyarázata egyrészt egyéni viszonyokban — különböző alkotású bordaközök stb. —, másrészt a gyomortartalom esetenként különböző, s közelebbről meg nem határozható mennyiségének köszönhető. Sőt ugyanazon egyénnél *egy* helyzetben végzett vizsgálat alkalmával sem kell, hogy a gyomortartalom módosító befolyása valamennyi szóbajövő bordaközre nézve egyenlő mérvben érvényesüljön. Hiszen az egyes bordaközök maguk is különböző alakúak, hol keskenyek, hol szélesebbek, hol feszesebbek, hol kevésbbé feszesek, távolságuk szerint továbbá a gyomorral hol szorosabb, hol lazább viszonyba léphetnek. Ezek után vizsgálati eredményeinknek itt-ott eltérőknek látszó részletei is észlelhetőkké válnak.

A gyomor nagyfokú felfúvása a megfelelő bordaközökben rendesen a phonatios jelenségek csökkenéséhez vezet. Ezen csökkenés esetenként hol csak egy-egy bordaközrészletben nyilvánult, hol pedig összhangzóan több bordaköz kisebb-nagyobb részén mutatkozott. Néha megeshetik, valószínűleg elégtelen felfúvás következtében, hogy a phonatios jelenségek lényegesen nem változnak, vagy pedig kivételesen, hogy a jelenségek, valószínűleg mérsékelt felfúvás folytán, még részben élénkülnek.

A táplálékkal telt gyomorral (közvetlen ebéd utáni vizsgálat) tett észleleteink annyiban eltérők, hogy az étellel telt gyomornak befolyása a phonatios jelenségekre kevésbbé egyöntetű, mint a felfújt gyomornak többnyire egyenletesen csökkentő befolyása. Azt láttuk ugyanis, hogy a gyomornak étellel való megtelése folytán a legtöbb esetben a jelenségek egyes bordaközökben hol csökkennek, hol meg élénkülnek, mialatt más bordaközökben a jelenségek egyidejüleg ellenkező irányban változnak. Részletesebben erről a következő fejezetben lesz szó.

Azon vizsgálatok szerint, a hol alkalmunk vala ugyanazon egyéneket egyféle — *hanyatt* — helyzetben felfújt és telt gyomorral vizsgálnunk, a párhuzam a következőket mutatta: Az esetek egyik részénél a felfúvás nagyobb mérvben csökkentette a jelenségeket, mint a gyomornak ebéd általi megtelése. Az esetek másik részében szintén nagyobb mérvben csökkentette a jelenségeket általában a felfúvás, mint az ebéd, de a felfújt gyomorral néha megesett, hogy a phonatios jelenség az általános csökkenéssel szemben egyes pontokon (parastern. V. bordaköz) élénkült. Analog észleletet tettünk egyes esetekben az ebéddel telt gyomornál is, *ülő* helyzetben vizsgálat alkalmával; a jelenségek t. i. az ebéd folytán általában csökkentek, azonban a mamillaris és mellső axillaris VI. bordaközben, hol ebéd előtt jelenség alig volt, ebéd után mérsékelt jelenség kezdett mutatkozni.

A mi a magyarázatot illeti, érthető, hogy a maximalisan felfújt gyomor két okból is inkább csökkenteni képes a phonatios jelenségek élénkségét az étellel telt gyomorhoz viszonyítva. Először is a felfújt gyomor nagyobb resistentiával bir és arra, hogy phonatio alatt kedvező viszonyok között esetleg maga is részben egy-egy bordaközben phonatios jelenségek alakjában kitüremkedjék, kevesebb hajlama van, mint az étellel telt gyomornak; másodszor: a maximalisan felfújt gyomor inkább szorítja ki a tüdőt helyéből és inkább vonja maga után e miatt is a phonatios jelenségek csökkenését, mint az étellel telt gyomor.

Azon körülményben, hogy ugyanazon egy vizsgálat alkalmával egyes bordaközökben élénkül a phonatios jelenség, mialatt egy másik bordaközben egyidejüleg csökken, csak látszólag van ellenmondás. Érthető, hogy ha valamely bordaközben a tüdő a felfújt gyomor miatt kiszorul s a phonatios jelenség eltünik e helyen, hogy esetleg a magasabban fekvő bordaközben fokozott mérvben megjelenhet. (A helyzetváltozásnak a különböző bordaközökre gyakorolt néha nem egyenletes befolyását is így kell értelmeznünk.) A gyomorfelfúvásnak a phonatios jelenségekre gyakorolt csökkentő hatása, mint az boncztanilag érthető, többnyire a parasternalis, mamillaris és mellső axillaris vonalra irányul. Az esetek kis számában megeshetik, hogy a nevezett vonalakban változás nem mutatkozik, hanem csak a középső axillarisban kezdenek a jelenségek felfúváskor csökkenni. De ezer esetekben még az üres gyomor dobos kopogtatási hangja is egész a mellső axillaris VI. bordaközében volt található, úgy hogy a középső axillarisban a felfúváskor mutatkozó csökkenés mégis csak szomszédos hatásnak látszik.

A helyzet befolyása telt gyomor mellett. A felfújt gyomro ugyanazon egyénnél különböző helyzetekben nem vizsgálhattuk mert a vizsgálati egyén böfögései miatt a vizsgálatot gyorsan néha szinte futólag kellett végeznünk.

Az étellel telt gyomorra, illetőleg az ez által módosított phonatios jelenségekre, a mint azt várhattuk is, a helyzetnek lényeges befolyása volt. *Álló* helyzetben a jelenségek legkevésbbé látszottak változni az ebéd előtti vizsgálathoz viszonyítva, bizonyára azért, mert a gyomortartalom álló helyzetben súlyánál fogva lesülyedvén, a Traube-féle tér phonatios jelenségére kisebb befolyással kellett, hogy legyen. *Ülő* helyzetben a jelenségek mellül inkább élénkültek, az oldalsó részletekben inkább csökkentek. *Hanyattfekvésben* néha a jelenségek nem igen változtak, míg máskor mellül a parastern. V-dik s a mamillaris VI-dik bordaközben nagyon csökkentek.

A gyomortáji phonatios jelenségek viszonya a kopogtatáshoz. Azon kérdés van még hátra, hogy a gyomortáji phonatios jelenségekhez, ha ilyenek egyik-másik helyen látszanak, mennyiben járul a gyomor, illetőleg az itt látható jelenségek mennyiben kösszönik a gyomornak s mennyiben a tüdőnek létrejövetelüket.

Tudjuk, hogy ezen két szerv — gyomor és tüdő — meglehetős területen fekszenek össze. Kopogtatással egyiket a másikkal szemben izolálni vajmi bajos; a gyomor egymaga épen úgy adhat dobos kopogtatást, mint ha vékony tüdőréteggel van boritva, azért nagyon fontos volna annak megállapitása, vajjon a gyomortájon esetleg feltünő phonatios jelenségeket mennyiben lehet kizárólag a gyomorra vagy kizárólag a tüdőre, vagy pedig a két szervnek együttes befolyására vonatkoztatni.

Ha az ezentáji phonatios jelenségek egyaránt függnének a gyomortól és tüdőtől, úgy ezen szerveknek phonatios jelenségekkel való izolálása egymással szemben nem igen volna lehetséges. Ha ellenben bebizonyulna, miszerint az e táji phonatios jelenségeket lényegükben rendesen a tüdő szolgáltatja, a tüdőnek a gyomortól való elkülönítése ez alapon inkább volna kivihető. Azon eshetőség, hogy a jelenségeket kizárólag a gyomor csinálná, szóba sem jöhet.

Kérdésünk tehát az: vajjon a gyomortáji phonatios jelenségeket kizárólag a tüdő adja-e, avagy részt vesz azok *előidézésében* a gyomor is? Már, hogy a gyomornak az e tájbeli phonatios jelenségekre *módosító* befolyása van, természetes és az eddigi fejtegetéseinkből is kitünik ép úgy, mint bármely a tüdővel szomszédos szervnek, mely alakját és nagyságát változtatja, befolyása lehetne. De kérdésünk lényege, vajjon a gyomor, mint ilyen maga *okozhat-e* egyenesen bordaközi phonatios jelenségeket olyformán, hogy falzatával phonatio alatt bordaközileg kitüremkednék?

Phonatios leleteinket a gyomortájon a kopogtatás eredményeivel összehasonlitva kitünt, hogy a kopogtatási hang változásával a phonatios jelenségek is változtak. Más szóval a phonatios jelenségeknek rendesen ott volt a véghatáruk, a hol kopogtatási határ is volt. A mennyiben a kopogtatás bizonyos vizsgálati hosszvonalban (parastern. stb.) nem hirtelen ment át egyik hangból a másikba, kopogtatási *határvonal* helyett, kopogtatási *határterülettel* volt dolgunk. Néha például a teljes, éles, nem dobos hang hirtelen — azaz egy bordán és egy bordaközön belül — ment át dobos hangba; néha a teljes éles, nem dobos hang után a következő bordaközben „dobos színezetü“ hang és csak az ezutáni bordaközben következett végre dobos hang. *A még ezután következő végtelegesen dobos terület fölött phonatios jelenségeket sohasem láttunk.* Tehát úgy látszik, gyomortáji phonatios jelenségek csak a fent jelzett határterületen szoktak lenni, azaz ama területen, a hol a gyomron kivül tüdő vagy legalább tüdőszél is van; az absolut dobos terület alsó része, azaz egyedül a gyomor felett phonatios jelenségek nincsenek. Ezzel kérdésünkre is megvan adva a válasz, a mely szerint a gyomor mint ilyen egyedül phonatios jelenségeket nem szokott adni. Ha pedig ez igy van, úgy *a dobos terület kérdéses részén kizárólag a phonatios vizsgálat és a phonatios jelenségek alapján tudjuk a tüdőszélt megleli és kijelölni, a két szomszédos szervet tehát vizsgálatilag egymástól elkülöniteni.*

A phonatios jelenségeknek viselkedése a kopogtatáshoz viszonyitva a határvonalon, illetve határterületen egyáltalán nagyon jellemző vala. A phonatios jelenségek a tüdőhatároknak megfelelő bordaközökben kopogtatással összhangzóan az összes vizsgálati vonalakban többnyire hirtelen végződtek, úgy hogy a szóba jövő két szomszédos bordaköz közül rendesen csak az egyikben szokott volt jelenség lenni. Ilyenkor a phonatios jelenség szempontjából is igazi határvonalról szólhatunk. A hol pedig bizonyos vizsgálati hosszvonalban a határterületen két bordaközben is mutatkozott jelenség, a jelenségek közt szinte kivétel nélkül legalább fokozati különbség volt. Ezen fokozati különbség a vizsgálatok egyik részében olyan, hogy a jelenség a mélyebben fekvő bordaközben élénkül és az esetek másik részében viszont olyan, hogy a jelenség a mélyebben fekvő bordaközben gyengül. A jelenségnek lefelé

való gyengülése a tüdőéknek lefelé való vékonyodásával függ nyilván össze. A jelenségnek lefelé való esetleges erősbödését azzal kell magyaráznunk, hogy ilyen esetben a tüdő széle véletlenül nem a borda mögé, hanem a bordaközbe esik, a midőn vékonyodó volta daczára — talán a szomszédos képlet (gyomor, lép) felső részéhez támaszkodva — esetleg élénkebb phonatios kitürremkedést okozhat.[1]

Vastagbél felfúvás és ascites befolyása. A mennyiben a gyomortáji phonatios jelenségek érzékeny és könnyen befolyásolható tünetnek mutatkoztak, szinte azt kellett várnunk, hogy ha a hasürbeli nyomás viszonyait végbélen át történt felfúvás által módosítjuk, annak a gyomortáji phonatios jelenségeken meg lesz a látszata. De többszörösen végzett vizsgálataink egybehangzóan azt mutatták, miszerint a mesterséges bélfelfúvás a gyomortáji phonatios jelenségeket nem igen alterálja, a mi annál feltünőbb, mert hiszen láttuk, hogy a gyomor nyomásbeli viszonyai különböző fokú teltség mellett meglehetős nagyfokú befolyással szoktak lenni az e tájbeli phonatios jelenségekre. Fel kell tennünk, hogy a gyomor különböző viszonyok között a szomszédos tüdő helyzet változására, illetőleg az itteni pleuralis reserv-ür módosuló alakjára nézve több befolyással van, mint a vastagbélbeli feszülés növekvése, a mi természetes is. A vastagbélbeli feszülés növekvése, a mennyiben a vastagbél zöme a diaphragmával nem lép szoros érintkezésbe, inkább a mellső hasfalakat domboritja elő. Ellenben a gyomor, a mely a baloldali hypochondriumban fundus részével a diaphragmával szorosabb és szélesebb érintkezésbe lép, természetesen a szomszédos pleuralis reserv-ürre szinte döntő hatással bir.

A nagyfokú szabadvizkórnak — több májcirrhosisban szenvedő ascitikus beteget volt alkalmunk vizsgálni — inkább van befolyása a gyomortájbeli phonatios jelenségekre. Itt a phonatios terület csökkenni szokott, nemcsak mellül a bordaívnek megfelelőleg, hanem még az axillaris vonalak magasabban fekvő részein is, egyrészt a bordaíveknek nagyobb fokú széjjeltolása, másrészt a diaphragmának felfelé való szorulása és a tüdő összenyomása folytán. (Egy ascitikus betegünknek megnagyobbodott mája fölött azon érdekes észleletet tettük, hogy a phonatios jelenségek a máj tompulatába mélyen belenyúltak, nyilván a pleuralis reserv-ürnek sajátszerű lapos alakulása miatt, a mely csak oly vékony tüdőnyelvnek ott létét engedte meg, a mely kopogtatással kimutatható nem volt.)

Összefoglalás: Vizsgálataink eredményeit a következőkben foglalhatjuk össze:

A vizsgálati egyén helyzete többnyire határozott befolyással van a gyomor és léptáji phonatios jelenségekre, bizonyára azért, mert helyzetváltozáskor a megfelelő vizsgálati vonalakban a pleuralis tartalékos tér is változik. Általában azt mondhatni: a phonatios jelenségek határpontjait a bal parasternalis és mamillaris vonalban többnyire harántfekvésben, a három hónaljvonalban pedig álló helyzetben lehet leginkább megállapitani. Ha ugyanazon egyénen többszörös összehasonlító vizsgálatokat akarunk végezni, szükséges azokat ugyanazon helyzetben ismételni, illetőleg ugyanazon helyzetre vonatkoztatni.

A gyomortáji bordaközi phonatios jelenségek minden valószinüség szerint nem a gyomortól eredők, noha a gyomor tartalma, illetőleg helyzete a jelenségek fokára és gyomortáji terjedelmére lényeges módosító befolyással lehet. A gyomor ezen módosító befolyása többnyire tartalmával és változó feszültségével arányos és leginkább a maximalisan felfújt gyomor segélyével demonstrálható. A gyomortartalom kisebb változásai a jelenségeket kevésbbé szokták észrevehetően befolyásolni.

Egyedül kopogtatással a tüdő és a gyomor együttes összefekvéséről tökéletes képet nem nyerhetünk. Ha a kopogtatás a „teljes éles, nem dobos"-ból a dobos színezetbe való átmenetével *a gyomor kezdetét* jelzi, úgy a dobos területen csak a phonatios végpontokkal lehet a *tüdő végét* felismerni. A vizsgálati eljárásokat olyanformán combinálva, azon helyzetbe jutunk, hogy a tüdő és gyomor összefekvésének terjedelméről a szivesues és a léptompulat mellső széle közti részen meglehetős biztos itéletet szerezhetünk, a mi klinikai tekintetben néha becses lehet.

[1] Az egyetlen eset, a hol a kérdéses határterületen a két egymásfölötti bordaközben a jelenségek között fokozati különbség nem volt, a mellső axillaris VII. és VIII. bordaközére vonatkozott „kissé dobos", illetőleg „dobos" kopogtatási hanggal, tehát látszólag a gyomrot illette. Azonban, mert a VII-dik bordaközben csak „kissé" dobos a kopogtatási hang, tehát ott még tüdő volt, feltehető, hogy a VIII-dik dobos bordaközbe a tüdő legalább szélével szintén belenyúlt.

Kommentár

100 évvel ezelőtt az Orvosi Hetilap 1901/13. számában a 213. oldalon Weisz Ede dr. pöstyéni fürdőorvos és Zirkelbach Antal dr. klinikai gyakornok dolgozatot jelentetett meg a gyomortáji bordaközi phonatiós jelenségekről (1). Negyven betegben vizsgálták meg a bordaközi phonatiós jelenséget a bal V–XI. bordaközben a parasternalis, a mamillaris és a három hónaljvonalban. A kérdéses területeket hanyatt- és oldalfekvésben, ülve és állva, a gyomor különböző állapotaiban: üres, telt (ebéd után) és Freirichs-szerint felfújva is megvizsgálták. Megállapították, hogy a bordaközi phonatiós jelenség elöl leginkább hanyattfekvő betegben vehető észre, a többi testhelyzetben gyengül vagy megszűnik. A középső és hátsó hónaljvonalban a jelenség az előzővel ellentétben inkább álló helyzetben látszik legjobban. A gyomortartalom befolyásoló hatása nem volt egységes, de nagyfokú felfúvása általában a phonatiós jelenség csökkenéséhez vezetett, és hasonló vizsgálati eredményt kaptak az ebéd után vizsgált betegekben is. Mindazonáltal egyöntetű eredményt nem kaptak, mert a phonatiós jelenséget hol a felfúvás, hol az étkezés csökkentette nagyobb mértékben, és az is előfordult, hogy az egyik testtájon csökkent, a másikon pedig megnőtt.

A mai olvasóban joggal merül fel a kérdés, hogy tulajdonképpen miről is van szó? Mi az a bordaközi phonatiós jelenség és miért kell felfújt gyomor mellett ismét megvizsgálni, még mielőtt a beteg kiböfögi a levegőt? Először is nem szakadhatunk el a kortól. A századforduló táján a modern orvostudomány még csak a szárnyait bontogatta. Már van automobil, mozi, repülőgép, Budapesten a föld alatt jár már egy vasút és áll az Eiffel-torony. Az Egyesült Államok Találmányi Hivatalának New York-i hivatalvezetője kérelmezi a hivatal megszűntetését, mert „amit fel lehetett találni azt már feltalálták". A nagy áttörést jelentő orvosi felfedezések, vagy a felfedezések alkalmazása csak ezután következnek. Röntgen már 1895-ben felfedezi az X-sugarat, de Weisz Ede dr. még a fizikális vizsgálat alkalmazásával kénytelen meghatározni a tüdő határait. A pontos kopogtatás és a hallgatózás természetesen sokat segít, de nehézségek léphetnek fel a máj tompulatának a pleuralis exsudatum tompulatától való elkülönítésében, vagy a gyomor és a tüdő pontos határának meghatározása során.

A kulcsot Weisz dr. egy évvel azelőtti közleménye adhatja a kezünkbe. Ugyancsak az Orvosi Hetilapban az 1900/4. szám 50. oldalán számol be egy új vizsgálóeljárásról, amelyre véletlenül jött rá. Egy bizonyos vizsgálat közben pacienseinek hol egyet, hol kettőt kellet mondania, és ha a beteg kettőt mondott, akkor

„mindannyiszor bizonyos bordaközök bizonyos pontjai kiemelkedtek". Weisz dr. úgy gondolta, hogy a bordaközi kiemelkedés a fokozott phonatiós tüdőbeli nyomás kifejezése, és a végződése éppen a tüdőhatárokkal esik egybe. Arról van ugyanis szó, hogy légzéskor a bordaközökben nincs sem behúzódás, sem kiemelkedés a külső és a belső nyomás egymással ellentétes változása miatt (a dyspnoes betegnél észlelhető bordaközi behúzódásról nem történik említés). A felfedezés természetesen zseniális, mert elég figyelmesen megnézni a beteget, és a bőrre máris rárajzolhatók a tüdő határai. A gyomor és a tüdő között kopogtatási határterülettel találkozunk, hiszen a teljes, éles, nem dobos kopogtatási hang általában fokozatosan megy át a dobos kopogtatási hangba. Ebben rejlik tehát a dolgozat lényege, mondandója, hogy a korábban felfedezett phonatiós jelenség valóban alkalmazható a gyakorlatban is, mert „a tüdő és a gyomor összefekvésének terjedelméről a szívcsúcs és a léptompulat mellső széle közti részen meglehetős biztos ítéletet szerezhetünk, a mi klinikai tekintetben néha becses lehet".

Bevallom soha nem olvastam a bordaközi phonatiós jelenségről. Nem található meg a Jendrassik Ernő – Herzog Ferenc szerkesztette „A belorvostan tankönyve" című kézikönyvben, sem pedig Magyar Imre és Petrányi Gyula tankönyvében „A belgyógyászat alapvonalai"-ban. Miután többször átgondoltam a mechanizmust – bizonyos hangok képzésénél kilégzés közben hirtelen záródik a hangrés, ezért a megnövelő intrapulmonalis nyomásnak felülről lefelé haladva ki kell emelnie a tüdővel fedett bordaközöket – egyszerűen nem értettem meg, hogy miért ment feledésbe a régi-új vizsgálómódszer. Pontosságának meg kell egyeznie a radiológiai vizsgálat pontosságával. Medikus gyakorlaton ezért részletesen ismertettem mindkét közleményt, majd az osztályon fekvő összes beteget megvizsgáltuk fekve, ülve és állva, reprodukálandó a százéves vizsgálati eljárást. Csalódtunk, mert senkiben sem láttunk a mellkas felett bordaközi kiemelkedést. Kétségtelen, hogy a dolgozatokban a szerző megemlíti, hogy a kiemelkedések annál nagyobbak, mennél soványabb és fiatalabb a vizsgált egyén és a betegek zöme inkább elhízott volt. Később igen sovány beteg vizsgálatakor egyszer észleltem a jelenséget.

A bordaközi phonatiós kiemelkedés szellemes és egyszerű módszer lenne a tüdő határainak tisztázására, csakhogy nem reprodukálható. A ránézek és megmondom elve tehát (szerencsére?, sajnos?) ebben az esetben sem működik, ellentétben a megvizsgálom és megmondom elvével. A medikusvizitnek volt viszont egy érdekes és tanulságos következménye. Azóta érezhetően hosszabb ideig és pontosabban vizsgálják orvostanhallgatóim a betegeket, és ebben követi őket gyakorlatvezetőjük is.

Nagy Viktor dr.

OPEL DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON

Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13
Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15
Tel: 310-0203, 310-2868
Használt gépkocsi telep nyitva tartás:
H-P: 9-17 SZ: 9-13
Tel: 310-2915

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.

Betegbiztosítási kérdések

Az egészségbiztosítók háborúja. Escher, W. (26133 Oldenburg, Németország, Cloppenburger Str. 199): Fortsch. Med., 200, *143*, 14.

Az általános orvoslás szakorvosa érdekes kérdést vet fel arra vonatkozóan, hogy mi lesz a biztosítási helyzet, ha a közép-kelet-európai országok is EU tagok lesznek. A kiindulási helyzet az, hogy az Unió polgárai bármely ország biztosítójánál biztosíthatják magukat, és jogosultak lesznek bármely ország orvosával, kórházával kezeltetni magukat. Ez eddig rendben is lenne, de...

Az újonnan belépő országokban a biztosítás díja és a biztosító által kifizetett kezelési díj – a pontok értéke – alacsony, míg a régi országokban a kezelés drágább. Tehát az állampolgár jobban jár, mert kevesebbet fizet és jobb – drágább – ellátást kap. Az eredmény: a nyugati biztosítónak kevesebb lesz a bevétele, mert akinek esze lesz, az keleti biztosítóhoz fordul.

A nyugati országok kórházai pedig tönkremennek, ha a keleten biztosítottakat – ha azok nyugati lakosok is – keleti pontértékért kell kezelniük.

Aszódi Imre dr.

Bioetika

Etika. (Szerkesztőségi közlemény). Block, A. J. (Seagle Bldg, Suite 408 W University Ave, Gainesville, FL 32601 USA): Chest, 2001, *119*, 321.

A szerző – a Chest főszerkesztője – 2000-ben több etikai problémával találkozott, mint a megelőző hat évben együttvéve. Nem tisztázható, hogy ez a jobb szerkesztői és lektori munka eredménye, vagy valóban nőtt az etikai vétségek száma. Az észlelés azonban jó alkalom arra, hogy a folyóirat publikációs etikával kapcsolatos álláspontját ismertesse, illetve a kivizsgált és büntetett etikai hibákat áttekintse.

Az első probléma a *plágium* kérdése. A szerzők engedély nélkül semmit nem vehetnek át más közleményéből. A vizsgált év során 3 olyan közleményt találtak, amelyekben mondatokat, bekezdéseket, sőt egész tanulmányt másoltak le. Ez nem csak etikátlan, de az USA-ban büntetendő is! A 3 esetet az előkészítő munka különböző fázisaiban (első konzultáns, főszerkesztő, szerkesztő) fedezték fel. A web-site-on történő sürgős publikáció esetén az etikátlan közlés felfedezésének ez a lehetősége nincs meg.

A második probléma, amikor a kéziratban *megalapozatlan állítást* találnak. Csak nagyon alapos revízió derítheti fel, hogy ez csalás-e, vagy sem. Pl. a szerző azt írja, hogy a közlést a munkahelyi tudományos tanács engedélyezte, de az írásos engedély nincs mellékelve (a csalás kérdésének felmerülése megelőzhető azzal, ha név szerint hivatkoznak egy független kutatóra). Helytelen azonban akkor megnevezni személy szerint valakit, ha a kérdőre vonás már megtörtént. Ezek valójában nem nagy hibák, de mindenképpen felületes munkára utalnak, és így a kézirat tudományos szempontból is gyanússá válik.

A harmadik probléma a *kettős publikáció* kérdése. A szerzőnek csak *egy* – az Index Medicusban nyilvántartott – folyóiratban szabad közölni írását. Az egyszer már közölt adat csak akkor lehet újabb közlemény része, ha ezt a szerző a főszerkesztőnek meg tudja indokolni. Egy tanulmányt általában nem szabad több részletben közölni. Ha ez a munka terjedelme miatt elkerülhetetlen, valamennyi közleményt *egyszerre* kell elküldeni a főszerkesztőnek.

Ezek a gondolatok részletesen olvashatók a „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" című (Ann. Intern. Med. 1997. *126*, 36–47.) közleményben, amelyekhez – a legtöbb orvosi folyóirathoz hasonlóan – a Chest is ragaszkodik.

A fenti etikai hibákat a főszerkesztő kivizsgálta, büntetést szabott ki, és erről értesítette az elkövetők főnökeit. A folyóirat lehetőségei a büntetést illetően korlátozottak, általában a hibát vétők írásait egy ideig nem közlik. A hivatali főnökök maguk vetik ki a büntetést.

A szerző azt tanácsolja a kéziratot beküldő szerzőknek, hogy legyenek olyan *tisztességesek*, amennyire csak lehet. Ez a tanács nem csak az írásokra, hanem az élet összes területére is vonatkozik.

Károlyi Alice dr.

Endokrinológia

Az elsődleges hypophysitis képe és jelentősége. Cheung, C. C. és mtsai (Asa S. L. Dept. of Pathol. Univ. Health Network, 610 Univ. Ave., Suite 4-302, Toronto, Ontario M5G, Kanada): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 1048-1053.

A Kovács Kálmán professzor irányításával készült dolgozatban a szerzők 3 saját esetük ismertetésével az elsődlegesen előforduló hypophysitisek kérdését tárgyalják. A másodlagosan előforduló hypophysitisek elsősorban szisztémás betegségekhez csatlakozva jelentkeznek, újabban egyre ritkábban. Szerepüket az egyre gyakrabban jelentkező elsődleges hypophysisgyulladások vették át. Ezeknek 3 formáját ismerjük a hisztopatológiai vizsgálatokra támaszkodva: lymphocytás, granulomatosus és xanthomatosus megnyilvánulások.

Az első 24 éves és kétszer szült nőbeteg fejfájással és állandósult galactorrhoeával jelentkezett vizsgálatra. Első terhessége zavartalan volt, utána átmeneti amenorrhoea után ismét terhes lett, és terhessége végén bitemporalis látómező-defektusról panaszkodott, ami a szülés után tovább rosszabbodott. Galactrorrhoeáját magyarázta a magasabb prolactinszint, az egyéb endokrin eltérések közül a növekedési hormon emelkedésére visszavezethető inzulin kiváltotta hypoglykaemia emelhető ki. CT-vizsgálat diffúz sellamegnagyobbodást mutatott, s mivel a beteg panaszai nem csökkentek, transsphenoidalis behatolással hypophysiseltávolítás történt. A hisztológiai vizsgálat zömmel az elülső lebeny diffúz lymphocytás infiltrációját mutatta, adenomát nem találtak. A műtét után a panaszok teljesen megszűn-

tek, és a nyomon követés 6 éve során semmiféle terápiára nem szorult a beteg.

A második beteg egy 39 éves többször szült asszony volt, akinél az igen gyorsan progrediáló frontalis jellegű fejfájás dominált testsúlycsökkenéssel, hányingerrel, étvágytalansággal. Leánykorában hyperthyreosis miatt radioaktív jódkezelésben részesült, és ennek következtében pajzsmirigyhormon-pótlásra szorult. Látótérkieséses panaszai nem voltak. Mérsékelt hyperprolactinaemia mellett az MRI-vizsgálat 1,9 cm-es, sellában elhelyezkedő tumoros masszának imponáló képletet verifikált suprasellaris kiterjedéssel. Az ugyancsak transsphenoidalis behatolású műtéttel resectio történt, a posztoperatív MRI-vizsgálat az elváltozás igen jelentős visszafejlődését mutatta. A hisztológiai vizsgálat necroticus granulomatosus gyulladást mutatott. Hat hónappal később a fejfájás kiújulása mellett a folyamat recidiválását találták, újabb műtét előtt dexamethasont kezdtek adni nagy adagban (16 mg/nap). Erre súlyos Cushing-syndroma és 2-es típusú diabetes alakult ki, viszont a hypophysiselváltozás teljesen eltűnt. A dexamethasont cortison-acetatra váltották, és a kialakult szövődmények teljes megszűnését észlelték. Három év múlva sem találtak különösebb eltérést, de a hypophysishormon-pótlást tovább kellett folytatni.

A harmadik esetben egyszer szült 32 éves asszony jelentkezett 3 évvel szülése után oligomenorrhoeával és hyperprolactinaemiával (prolactinszintje több, mint háromszorosa volt a normálisnak; 96 mg/l). MRI-vizsgálat cystának imponáló inhomogén laesiót mutatott, és napi 5 mg bromocriptin terápiát kezdve a hyperprolactinaemia megszűnését és a menses rendeződését észlelték. Két évvel később az MRI-vizsgálat változatlan nagyságú eltérést mutatott, és műtétre került sor. Az eltávolított cysta narancsszirupszerű tartalmú volt fibroticus fallal. A hypophysis eltérést nem mutatott. A hisztológiai vizsgálat idült hypophysitist mutatott fibrosissal lymphoplasmacytás infiltratióval és habos histiocytákkal. Adenoma jeleit vagy a cysta maradványait nem látták. Két évvel később az asszony teljesen rendben volt endokrinológiai szempontból.

A 3 esetismertetés bemutatta a 3 különböző elsődleges hypophysitis típusos képét. A *lymphocytás hypophysitisre jellemző* a női túlsúly, a fiatalabb életkor, a radiológiai képben a solid elváltozás és a hisztológiai képben a lymphocytatúlsúly. A *granulomatosus formában* a nemi arány nagyjából azonos, az életkori előfordulás későbbi, a radiológiai kép kevert formát mutat, a szövettani képben óriássejtek és histiocyták mellett a granulomatosus gyulladás jelei dominálnak. A legritkábban előforduló *xanthomatosus hypophysitist* csak műtéttel tudták eddig igazolni, a nemi arány azonos, típusos életkor-megnyilvánulásról nincsenek egyértelmű adatok, radiológiailag a cystás forma szokott előtérbe állni, és a szövettani képre a habos histiocyták jellemzőek.

Az esetismertetések legfőbb tanulsága az, hogy a típusos panaszok esetében a gyulladásos formára is kell gondolni s konzervatív terápia beiktatásával a műtétek legtöbbször feleslegessé válnak.

Iványi János dr.

Hypophysisdaganat miatt operált hypopituitarismusos betegek második tumorának incidenciája. Erfurth, E. M. és mtsai (Dept. of Internal Med., Div. of Diabetol, and Endocrinol., Univ. Hosp., S-221 85 Lund, Svédország): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 659-662.

A svédországi szerzők összegyűjtötték a lundi egyetemi kórház idegsebészeti osztályáról 42 év alatt (1946–1988) azokat a hypophysistumor miatt operáltakat (477 beteg), akik közül 344-nek alakult ki a műtét után hypophysiselégtelensége. Végső feldolgozásra 328 beteg került (közülük 123 volt nő). A betegek többsége (88%) műtét utáni irradiatióban részesült, a műtétek zöme transcranialis behatolású volt, kevés számú betegen végeztek transsphenoidalis megoldást. Hypophysiselégtelenséget a műtét után 6 hónappal 67,1%-ban találtak, ez az arány az évek elteltével 89%-ra növekedett (5 évvel a műtét után). A nyomon követés kezdetétől számítva 63 betegben fejlődött ki teljes hypophysiselégtelenség (gonad, thyreoidea és adrenalis jellegű), a többi (265 beteg) betegben részleges elégtelenség alakult csak ki. Mindezek bizonyítására részletes endokrin vizsgálatok is történtek, ezek figyelembevételével kaptak a betegek hormonpótló kezelést (növekedési hormon nélkül). A műtétek során legtöbb esetben chromophob adenomát találtak, craniopharyngeoma 42 esetben, prolactinoma 23 esetben és gonadotrop adenoma 5 esetben volt kimutatható.

Az operált és hypophysiselégtelenségben szenvedő betegekben malignus tumor kialakulásáról a svéd rákregiszter segítségével tájékozódtak. Összesen 32 daganatot találtak a 328 hypophysistumor miatt operált beteg között, ezek előfordulása igen változatos volt (colon, rectum, pancreas, tüdő, emlő, prostata, lymphohaematopoeticus eredetű és idült lymphocytás leukaemia). Astrocytoma 24 évvel a hypophysistumor műtéte után, meningeoma 19 évvel az operáció után alakult ki, mindkét esetben eredetileg posztoperatív irradiatio történt. Rajtuk kívül 2 endokrin tumor (1 adrenalis és 1 parathyreoidea eredetű) fordult még elő 2–9 évvel az első műtét után.

Újabb irodalmi adatok azt hangsúlyozzák, hogy a szérum megnövekedett IGF-I szintje (inzulin-like growth factor-I) mitogén hatású a normális és ráksejtekre, és emelkedésére megnövekszik a rosszindulatú daganatok előfordulásának (elsősorban a prostata) kockázata.

A szerzők saját anyagukban (standardizált incidencia arány számításával) a malignus tumorok vártnál kisebb gyakoriságát tudták kimutatni s ezt összefüggésbe hozzák azzal, hogy hypophysiselégtelenségben szenvedő betegeik a szokásos hormonpótlás mellett növekedési hormon kezelésben nem részesültek.

Iványi János dr.

Diabetológia

Az atópiás dermatitis és az inzulindependens diabetes mellitus társulása: esetkontrollos tanulmány. Braae Olesen, A. és mtsai (Dept. of Dermatol., Univ. Hosp. of Aarhus, Marselisborg, DK-8000 Aarhus C, Dánia): Lancet, 2001, *357*, 1749-1752.

Az atópiás dermatitis olyan bőrgyulladás, amely a T-lymphocyták aktiválódásával jár, eredete még nem teljesen tisztázott. Általában a korai gyermekkorban jelentkezik, és a 7–11 éves gyermekek között 60–70%-ban magától is megszűnik. A gyermekek kb. 1/3-ában az atópiás dermatitis normális IgE-koncentrációval jár. A dániai szerzőcsoport arra keresett választ, vajon az inzulindependens diabetes és az atópiás dermatitis között milyen összefüggés deríthető ki.

1998–1999-ben 1 év alatt összegyűjtötték azon gyermekek adatait, akik 1984–1995 között születtek, és közöttük 928-at találtak (3–15 évesek), akik 1-es típusú diabetese már a vizsgálatok befejezése előtt nyilvánvalóvá vált. Adataikat a dán gyermek-

diabetes regiszterből kapták. Hozzájuk ugyanilyen életkorú kontrollként 10 000 nem diabeteses gyermeket választottak, és az atópiás dermatitis előfordulása szempontjából összehasonlították a 2 csoportot. A módszer kérdőíves volt, és 4 fő összetevőből állt (az atópiás dermatitis megjelenésével kapcsolatos kérdések, a dermatitis súlyossági foka, a diabeteses gyermekek között kérdések a diabetes kezdetét és az első inzulinozás időpontját illetően, a negyedik információs kérdéscsoport az atópiás dermatitis esetleges szoros családi vonatkozásaira, kezelésére, a gyermekek születési súlyára vonatkozott). A válaszok értékelése során a valószínűségi arányt kor és nem szerint illesztetlenül, illetve illesztve adták meg.

Az első megállapítás az volt (a válaszadások 88,8% vs. 78,9% arányúak voltak), hogy az atópiás dermatitis kumulatív incidenciája az életkorral arányosan növekedett és a nem diabeteses kontrollok között 15 éves korra megközelítette a 20%-ot, a diabetesesek között az előfordulási arány ennél lényegesen alacsonyabb volt, 15 éves korra alig haladta meg a 10%-ot. A diabetes nyilvánvalóvá válása előtt megjelent atópiás dermatitis incidenciája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollokban (73 eset 5314 személyévre vonatkoztatva vs. 1375-tel 57 432 személyévre vonatkoztatva, a valószínűségi arány 0,49 [0,39–0,63]). Ezzel szemben a diabetes fellépte után jelentkező atópiás dermatitis incidenciájában nem különbözött a kontrollokétól (valószínűségi arány 1,36 [0,89–2,07]). Az eredményekből egyértelműen nem lehet teljes biztonsággal azt a következtetést levonni, hogy a korai megjelenésű atópiás dermatitis csökkenti az inzulindependens diabetes kockázatát vagy azt, hogy az inzulindependens diabetes csökkentené az atópiás dermatitis korai megjelenésének kockázatát.

Iványi János dr.

---

50 éven felüli frissen diagnosztizált diabeteses betegek alapvető klinikai profilja és az inzulin kezelés progressziójának előrejelzése. Kamal, A. D., Kesson C. M. és Rooney, D. P. (Rooney D. P. Diabetes Centre Victoria Infirmary, Langside Road, Glasgow G42 9TY, Anglia): Pract. Diab. Int., 2001, *18*, 99-101.

A közép- és idősebb korú frissen diagnosztizált diabetesesek között az egyidejű cardiovascularis megbetegedés igen gyakori. A skóciai szerzők közleményükben azt vizsgálták, a frissen felfedezett diabeteseseknek milyen a klinikai alapstátusuk, s lehet-e korán megjósolni azt, hogy a többségükben 2-es típusú diabeteses betegek közül kik szorulnak rövid időn belül inzulin kezelésre.

Glasgow város délkeleti részében és környékén 220 ezer lakos tartozik a Victoria kórház diabetes centrumához, 4500 diabeteses beteg szerepel a centrum regiszterében. A szerzők 1994–1997 között részletesebben vizsgálták mindazon új diabeteses betegeket, akik a diabetes felfedezése idején 50 évesnél már idősebbek voltak. Az első vizit során a diabeteses anyagcserére vonatkozó adatok mellett regisztrálták a testtömegindexet, a HbA_{1c}-szintet, a kettő hányadosát, az esetleges ketonuria fennállását, valamint a systolés és diastolés vérnyomás átlagos értékét, egyidejű ischaemiás szívbetegség fennállását és retinopathia meglétét.

A cardiovascularis érintettség szempontjából az első vizit során 4555 diabeteses beteget regisztráltak, közülük 371-nek követték nyomon sorsát 2 éven át. Ez utóbbi betegcsoportból induláskor 28%-nak már ischaemiás szívbetegsége volt, 71%-uknak volt systolés vérnyomása 150, diastolés vérnyomása 85 Hgmm-nél magasabb, az összkoleszterinszint 70%-ban volt magas.

A kétéves megfigyelés során inzulin kezelésre 22 beteg szorult, szemben 3949 beteggel. Az így kialakított 2 csoportot hasonlították össze klinikai jellemzőik, a diabetesre vonatkozó említett adatok, továbbá a cardiovascularis érintettség szempontjából. Két éven belül (átlagosan 8 ± 2 hónap) 6% (ez az első csoport 22 betege) szorult inzulin kezelésre. Ezeknek a betegeknek a HbA_{1c}-szintjük induláskor 11 ± 0,5% volt, szemben a másik csoportba tartozó 349 beteg indulási 7,1 ± 0,1%-os HbA_{1c} szintjével. Ketonuria a később inzulinra szorultak között 0,5%-ban fordult elő, szemben a másik csoport 1,7%-ával. A legkifejezettebb kockázati tényező, melynek alapján előre meg lehetett mondani, hogy a frissen felfedezett és 50 évesnél idősebb cukorbetegek rövid időn belül inzulinra szorulnak, a BMI/HbA_{1c} hányados volt. Ennek kockázati aránya 0,23 volt 95%-os konfidenciaintervallum mellett. A cardiovascularis érintettség tekintetében a 2 csoport között nem volt szignifikáns eltérés. A frissen felfedezett idősebb diabeteses betegek inzulin kezelésének szükségessége az első 2 éven belül mindössze 6 (többségükben naponta kétszer adott előre kevert inzulinnal jól beállíthatók).

Iványi János dr.

Genetika

Postgenomikus technológia: génvadászat gyakori (komplex) betegségekben. Mathew, C. (Division of Medical and Molecular Genetics, Gny's, King's St. Thomas's Scholl of Medicine, King's College London, Gny's Hospital, London. SE1 GRT, Anglia): Brit. Med. J. 2001, *322*, 1030-1034.

Az emberi genom bázisszekvenciájának megismerése megteremtette annak a lehetőségét, hogy a mendeli (monogénes) betegségek mellett olyan gyakori betegségekben is, mint diabetes, asthma, rosszindulatú daganatok, vizsgálni lehessen a betegség kialakulásában szerepet játszó genetikai komponenseket. Míg a monogénes kórképek csak kevés embert érintenek (igaz, nekik a génszintű praenatalis, praesymptomás diagnózis, vagy a hordozóság megállapítása forradalmi áttörést eredményezett), addig a gyakori betegségekre irányuló genetikai elemzéseknek népegészségügyi jelentősége lesz.

Régóta tudjuk (például egy- és kétpetéjű ikrekben észlelt gyakorisági adatokból), hogy e kórállapotok létrejöttében ugyan jelentős szerepük van a környezeti tényezőknek, kialakulásukkal szemben azonban a populáció tagjai eltérő genetikai hajlammal rendelkeznek, amiben több gén játszik szerepet. A poligénes meghatározottság és a környezeti provokáció együtthatását fejezi ki ezen ún. gyakori vagy komplex betegségekre gyakran használt multifaktoriális kóreredet megjelölés. A postgenomikus időszak áttörését az jelenti, hogy a hajlamosító génekből (*poli*-génekből) egyre több válik ismertté és vizsgálhatóvá. Kérdés, hogy megéri-e az a költséges és bonyolult kutatómunka, aminek segítségével megismerjük azokat a genetikai tényezőket, amelyek esetleg csak kismértékű hajlamfokozódást jelentenek. A válasz az, hogy igen. Ezáltal egyrészt identifikálhatók lesznek a fokozott kockázatú egyének, akik elkerülhetik a provokáló környezeti hatásokat, másrészt a hajlamosító gének megismerése jelentősen előmozdíthatja a betegségek molekuláris patomechanizmusának megismerését s ezáltal új, eredményes terápiás lehetőségek kimunkálását, továbbá kirajzolódhat egy új betegségtaxonómia, ami célzottabb és eredményesebb gyógyszeres kezeléssel kecsegtet.

A hajlamosító gének vagy komplex betegség gének identifikálása bonyolult kutatómunka, az emberi genom „szkennelésének" eredménye lehet. Első lépésben olyan DNS-polimorfiz-

musokat kell keresni, amelyekről nagyszámú beteg és családtagjaik vizsgálata alapján megállapítható, hogy együtt öröklődnek a betegséggel, markerként jelzik azt (*„linkage" analízis*). Ezek a markerek rövidebb-hosszabb, több génre terjedő DNS-szakaszok, melyeken belül foglal helyet az identifikálást lehetővé tevő polimorfia. A polimorfizmusok kereséséhez 200–300 olyan család kell, ahol legalább két beteg testvér van, s minden családtag genomjának egészére kiterjedő 300–400 DNS-szakasz vizsgálata szükséges.

Egy ilyen DNS-marker körvonalazása, ha sikerült is kapcsoltságát a betegséggel igazolni, még csupán azt jelenti, hogy e szakaszon belül foglal helyet az illető hajlamosító gén (tű a szénakazalban!). Ahhoz, hogy igazoljuk az összefüggést a betegséggel, az kell, hogy nagyszámú beteg és egészséges egyént összehasonlítva ki lehessen mutatni azt, hogy a polimorfia – a variáns vagy mutáns forma – a betegekben szignifikánsan gyakoribb. E mutáns formának más az értelmezése, mint a közvetlen betegségokozó monogénes mutációknak, s legtöbbször olyan, egy nukleotidot érintő eltérésről (*„single nucleotide polymorphism"*, SNP) van szó, aminek populációs gyakorisága %-os nagyságrendű. Az SNP napjaink egyik legnagyobb intenzitással kutatott témája.

A betegséggel kapcsolatban öröklődő markerszakaszon belül tehát SNP-t kell találni jól megválasztott és nagy mintaszámú *„case-control study"* keretében, vagy az SNP megjelenését több generációt átfogó családokban kell elemezni (*„transmission disequilibrium test"*).

Az SNP keresése történhet vakon (random módon vizsgálva a linkage analízis során talált szakaszon belüli SNP-ket), vagy irányulhat célzottan olyan génekre, amelyek szakaszon belüli létezéséről van már tudomásunk s funkciójuk alapján sejteni lehet hajlamosító szerepüket (*„candidate gene approach"*). Mindkét esetben gyakori intervallumokban kell keresni az SNP-ket.

A génvadászatot nagyfokban segítik az új technológiák (chipek, nagy mintaszám elemzését lehetővé tevő műszerek), ill. bioinformatikai adatbázisok, amelyeket nemzetközi konzorciumok a vizsgálók rendelkezésére bocsátanak. A komplex betegségek hajlamosító génjeinek elemzése igen nagy teljesítményű technológiát feltételez. Egy génlókusz átlagos elemzése 1000 különböző SNP vizsgálatot jelent 2000 mintán (azaz 2 millió genotipizálást). Ez igen költséges és nagy munkaigényű kutatás, de az eddigi eredmények igencsak ígéretesek, s belátható távlatba került az a lehetőség, hogy az egyének kockázata egy egyszerű buccalis minta vizsgálata alapján megállapítható lesz s ennek alapján egyénre szabott profilaktikus gyógyszeres kezeléssel az illető betegség elkerülhetővé válik.

[Ref.: Örömmel tettem eleget e referáló jellegű munka rövid ismertetésére szóló kérésnek. Az Orvosi Hetilap szerkesztősége helyesen érezte időszerűnek, hogy a hazai orvostársadalom – akár kivonatosan is, de – tájékozódjon ennek a bonyolult génvadászatnak a létéről. Ez már csak azért is lényeges, mert ebben a páratlanul fontos és izgalmas munkában minden gyakorló orvos is részes lehet/kell legyen, mégpedig azzal, hogy pontosan *identifikálja a betegséget, a kóros fenotípust. Könnyen belátható ugyanis, hogy a legkifinomultabb technika is téves eredményre vezethet, ha nem pontosan összeállított betegcsoportokon kerül alkalmazásra. Az új genetikai paradigma akkor tud majd átütő sikert hozni, ha tudományos igényességgel folytatott tradicionális klinikai tevékenységgel társul. S ebben minden orvosnak felelőssége van.]*

Kosztolányi György dr.

Költség és haszon

Költséghatékony-e a csípővédő (hip protector)? Kumer, B. A., Parker, M. J. (Dep. Orthop. Peterborough Dist. Hosp., Anglia): Injury, 2000, *31*, 693-695.

A szerzők 5 tanulmány 694 esetének adatait vizsgálták, akik közül 251 viselte tartósan a csípővédőt. A csípővédő költsége – három pár cserével számolva – évente 113 font.

Az összehasonlításból kiderült, hogy a csípőtáji combtörések aránya a csípővédőt viselőkön harmadára csökkent: 6,5% helyett 2% lett.

Korcsoport szerint vizsgálva azt találták, hogy – a szövődményekben és a halálozásban mutatkozó költségekkel nem számolva – 80 év felett a csípővédő használata költséghatékony, használata kevesebbe kerül, mint a bekövetkezett törések kezelése. Ugyanezt kimutatták intézményben élők (öregek otthona, szociális otthon, betegotthon) esetében is.

Kazár György dr.

Patológia

Belgyógyászati intenzív osztály (MICU) boncolási adatainak tanulmányozása. A klinikai halálok és az autopsiás kórisme összehasonlítása. Tai, D. Y. H. és mtsai (9500 Euclid Ave, G-62, Cleveland, OH 44195, USA): Chest, 2001, *119*, 530-536.

A boncolások aránya világszerte csökken. Az USA kórházaiban az 1940-ben regisztrált 50%-os arány 1985-re 10–15%-ra csökkent. Ennek részben anyagi, jogi és szemléletbeli okai vannak, de szerepe van annak is, hogy az akkreditációs kritériumok között a minimális boncolási arány nem szerepel. Irodalmi adatok szerint a klinikai és kórbonctani diagnózisok közötti eltérés 6–60%, tehát a boncolás még ma is az egyik legértékesebb eszköz a klinikai munka értékelésére.

A szerzők egy MICU kétéves anyagában retrospektív módon vizsgálták a kórlapokat és a boncjegyzőkönyveket. Céljuk az volt, hogy értékeljék a klinikai kórisme postmortem diagnózishoz viszonyított pontosságát, valamint hogy megállapítsák, milyen arányban befolyásolta volna a beteg kezelését, ha a halál utáni kórismét már élőben ismerték volna.

A vizsgált kétéves periódusban 1800 beteget vettek fel a MICU-ra. Közöttük a halálozás 22,3% (410 beteg) volt és 91 (22,7%) boncolás történt. A boncoltak átlagos életkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem boncoltaké, azonban egyéb vonatkozásban (faj, nem, APACHE III. score, a kórházban, illetve a MICU-n való tartózkodás hossza) a két betegcsoport között nem volt különbség. A klinikai és a postmortem diagnózis között 18 esetben (19,8%) volt eltérés, és közülük 8 esetben a diagnózis élőben való ismerete a beteg kezelését módosította volna. A szervtranszplantáción átesettek között magasabb volt a diagnosztikus eltérések aránya, de a különbség nem szignifikáns.

Az eredmények azt bizonyítják, hogy a diagnosztikus lehetőségek javulása nem teszi feleslegessé a boncolásokat. A diagnosztikus diszkrepanciát mutató esetek csaknem felében a kezelésen módosítottak volna, ha a valódi kórismét élőben felismerik. A boncolás jó módszer a diagnosztikus tevékenység minőségének ellenőrzésére.

Károlyi Alice dr.

Pszichiátria

Kognitív-viselkedésterápia krónikus fáradtság szindróma kezelésére: multicentrikus, kontrollált, randomizált kipróbálás.

Prins, J. B. és mtsai (Dept. of Medical Psychology, University Medical Centre Nijmegen, P.O. Box 9101, NL-6500 HB Nijmegen, Hollandia): Lancet, 2001, *357*, 841-847.

A krónikus fáradtság szindróma kezelésében beváltnak számít a kognitív-viselkedésterápia, de ez részben nem volt még egyértelműen bizonyított, másrészt az a kritika fogalmazódott meg az irodalomban, hogy ezt a módszert csak speciális intézményben, magasan képzett terapeuta tudja jól alkalmazni.

A szerzők 476 diagnosztizált esetből 241 esetben végezték el a kísérleti protokollt, 83 beteg részesült ezek közül (véletlen kiválasztás alapján) pszichoterápiás kezelésben, 80-at támogató csoportterápiára osztottak be és 78 volt a kontroll, velük nem történt semmi. A támogató csoport nyilván a kezelés nem specifikus hatásait volt hivatott kontrollálni. A terápia maga 16 héten át egy-egy órából állt, ez a fáradtsággal és a fizikai aktivitással kapcsolatos kogniciókat strukturálta át, különös tekintettel a túlaktivitásra, amely a tünetek romlását eredményezte, majd ezután rendszeres mozgásos aktiválási program kezdődött, amely kiterjedt az aktivitás tervezésétől a kivitelezéséig, ill. érintette a foglalkozással kapcsolatos rehabilitációt és a relapszusmegelőzést is.

A kezelés a pszichoterápiás csoportban volt eredményes, 35–50%-ban a különböző indexektől és skáláktól függően, amelyeket az eredmények mérésére használtak. Ez a támogató terápiás csoportban és a kezeletlen csoportban egyaránt 13–30% volt. A kezelés egyik sajátossága volt, hogy 13 fiatal, a képzést nemrég befejezett terapeutát használtak, és a betegek egy része távolról járt be a kezelést végző központokba. Így bizonyítani vélték, hogy a kezdő terapeuták is jó eredményeket tudnak elérni, ill. a betegek vállalják az ambuláns kezelést. Igaz, a lemorzsolódás a kezelési eredményeket mérő 14. hónapra kb. 25%-os volt, és ennek okát a betegek részben a kezelési eredményekkel szembeni türelmetlenséggel (és gyógyszerigénnyel) magyarázták, részben a bejárás fáradalmaival.

Mindezzel együtt a kezelési eredmények nem voltak olyan jók, mint egyes korábbi vizsgálatokban, ezt a szigorúbb vizsgálati protokollal és a viszonylag súlyosabb esetekkel (az egyértelműbb diagnózissal) magyarázzák.

[Ref.: A vizsgálat ismét rámutat arra, hogy egy klinikai pszichiátriai entitás formalizált (és időgazdaságos) pszichoterápiával eredményesen kezelhető. Meg kell azonban említeni, hogy a krónikus fáradtság szindrómát nem mindig diagnosztizálják (például nálunk ritka diagnózis), és nem könnyű elkülöníteni például olyan neurotikus állapotoktól, amelyek hátterében mozgásszegény életmód és enyhe vagy közepes neurastheniát okozó hatású kémiai anyag abúzusa (rendszerint dohányzás és alkohol együtt, továbbá sok koffein, esetleg nyugtatók mellett), áll és az ilyen esetek könnyen kerülnek a depresszió diagnosztikai kategóriájába (és azután kezelési sémájába). A holland szakirodalomban a kardiális tünetek mellett jelentkező fáradtsági szindrómát gyakran tartják infarctus prodromális állapotának, rendszerint 50 éven felüli korban, és ilyen módon is kezelik (ez az ún. vitális exhaustio szindróma – Appel és mások). Nem könnyű tehát ebben a kórképben megbízható kutatást végezni.]

Buda Béla dr.

Radiológia

Korai stádiumú Dupuytren-contractura sugárkezelése. Seegenschmidt, M. H., Olschewski, T., Guntrum, F. (Dept. of Radiation Oncology, Therapeutic Radiology and Nuclear Medicine, Essen, Alfried Krupp Krankenhaus; Dept. of Radiation Therapy, University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Németország.): Radiation Oncology, Biol. Phys. 2001, *49*, 619-621.

A betegséget *Guillaume Dupuytren* francia anatómusról nevezték el (1834), de első leírói *Felix Platter* (1614) és *Sir Astley Cooper* (1824) voltak. A Dupuytren-contractura a kötőszövet proliferatív megbetegedése, mely a kéz palmaris fasciáját érinti. Korai stádiumban subcutan csomó jelenik meg, mely a felette lévő bőrhöz fixálódik. Később kemény kötegek jönnek létre, így alakul ki a Dupuytren-contractura jellegzetes klinikai képe. Ha a folyamat tovább progrediál, a kötegek elérik a kéztőcsontok periosteumát, ebben a stádiumban alakulnak ki a tenyéren, a medialis phalangealis és proximalis interphalangealis ízületek contracturái. Így jön létre a tenyér jellegzetes flexiós deformitása, és az ujjak extensiós működészavara. A Dupuytren-contractura prevalenciája Közép-Európában 1–3% között van, legmagasabb Írországban, Skóciában és Franciaországban. A betegség általában a 40-es életévekben kezdődik, csúcsát az 5. és 6. évtizedben éri el, a férfi-nő arány 3:1. A Dupuytren-contractura etiológiájában az alkohol- vagy nikotinabúzust, a diabetes mellitust és az epilepsziát gyanították, de a pontos etiológia és patogenezis még ma sem ismert.

Az ionizáló sugárzás hatása a korai stádiumokra korlátozódik, a folyamat fejlődésének azon a fokán, melyben a proliferáló fibroblastok alkotják a sugárérzékeny célterületeket. Kezelés nélkül, öt éven belül a folyamat 50%-os progressziót mutat. Ebből következik, hogy minden új kezelési eljárás legalább öt éves követési időt („follow up, FU") igényel. Néhány, nem ellenőrzött klinikai tanulmány – főleg Európából – beszámol a Dupuytren-contractura sugárkezeléséről, de „standard" kezelésként még nem fogadták el. Számos dozírozási eljárást is leírtak, de prospektív klinikai tanulmány még soha nem jelent meg.

A szerzőkhöz 1997. június és 1998. december között 168, klinikailag igazolt, progresszív jellegű, de még korai stádiumban lévő Dupuytren-contracturás beteget irányítottak sugárkezelésre ortopéd-, sebészszakorvosok és családorvosok. A betegekkel történt megbeszélés és klinikai vizsgálat után, az „informed consent" alapján 26 beteg utasította vissza a kezelést személyes vagy egyéb okokból. Három beteg nem fejezte be a kezelési sorozatot, és 10 beteg nem tudott időben megjelenni ellenőrző vizsgálaton. 1999 decemberében 142 betegből 129 (91%) fejezte be a sugárkezelést és az ellenőrző vizsgálatokat. A betegek 85%-ánál a jobb kéz, 68%-ánál a bal kéz volt érintve (53%-uknál a folyamat kétoldali volt). Összesen 198 „kezet" részesítettek sugárkezelésben. A betegek 48%-ánál történt előzetes kezelés: sebészi beavatkozás, helyi szteroidinjekció, szisztémás nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek, E-vitamin vagy más gyógyszerek adagolásával. A folyamat stádiumbeosztása a Tubiana-féle besorolás alapján történt I–IV. stádiumba, a deformitás, ill. az extensiós/flexiós működészavar fokokban kifejezett mértékének megfelelően: 1–10°, 11–45°, 46–90°, 91–135°, > 135°.

A sugárkezelést ortovoltos eljárással végezték, 120 kV, 20 mA, 2 mm Al, 40 cm FB távolsággal. A tenyér nem érintett részeit 3 cm-es ólomgumi-takarással védték.

A betegeket két csoportra osztották: az „A" csoport (63 beteg/95 kéz), összesen 10 × 3 = 30 Gy besugárzást kapott 2 sorozatra osztva, egy sorozatban 5 × 3 Gy dózissal, a két sorozat között 8 hét szünettel, tehát összesen 10 hetes kezelési idővel. A „B" csoport betegei (66 beteg/103 kéz), 7 × 3 Gy besugárzást kapott másodnaponta 1 sorozatban, az összdózis tehát 2 hét alatt 21 Gy volt.

Akut reakcióként 4 héttel a kezelés befejezése után a betegek 38%-ánál észleltek bőrpírt, szárazságot, 6%-ban kifejezett erythaema, nedves hámlás (3 esetben), a tenyér duzzanata (3 esetben) alakult ki. Érdekes módon az erősebb sugárreakciót – feltehetően dózis- és időfaktorok miatt – a „B" csoport betegeinél észlelték (52%), az „A" csoportban ez 36%-ban fordult elő. Az adatok statisztikailag nem szignifikánsak.

Eredmények. A besugárzás után 12 hónappal mindkét csoportban szignifikáns szubjektív és objektív javulást észleltek 120 betegnél. A regresszió mértéke mindkét csoportnál azonos volt, 65 beteg állapota nem változott. Az objektív kritériumoknak megfelelően (a kötegek és csomók számának és tömöttségének csökkenése, az extensiós zavar csökkenése) 108 betegnél észleltek javulást. Az „A" és „B" csoport betegei között itt sem volt különbség. A kezelés elején kimutatott összesen 1426 csomó közül 3 hónap után 360, 12 hónap után 799 csomó került regresszióba. Progreszszió 12 hónap alatt 8%-ban alakult ki.

Jóllehet az egyéves eredmények mindkét dozírozási eljárással azonosak voltak, a szerzők szerint a végleges kiértékeléshez ötéves követésre van szükség.

[Ref.: A dolgozatot azért tartottam recenzálásra érdemesnek, mert a sugárterápiás irodalomban csak elvétve lehet nem daganatos betegség sugárkezeléséről írott közleményt találni. Bár „egy fecske nem csinál nyarat", az Amerikai Sugárterápiás és Onkológiai Társaság hivatalos folyóiratában közreadott publikáció talán azt sugallhatja, hogy bizonyos nem daganatos kórképek sugárkezeléséről érdemes lenne elgondolkodni, a gyakran csonkító műtétek, nagy dózisú antibiotikumok korában is. Fiatal sugárterapeuta orvos koromban sok Dupuytren-contracturát (és más, nem daganatos betegséget) sugaraztunk be. A Dupuytrent részben ortovoltos besugárzással, részben rádiumplakkal kezeltük. Dupuytren-contractura feltehetően most is van, csak nem küldik sugárkezelésre. Az ismertetett dolgozat 66 irodalmi idézete is amellett szól, hogy talán érdemes lenne az egész kérdést ismét átgondolni.]

Gyenes György dr.

Sebészet

Haemobilia. Green, M. H. A. és mtsai (Dept. of Surg., Mail Box SL6 Southampton General Hospital, Tremona Road, Southampton SO16 6YD, Anglia): Br. J. Surg., 2001, *88*, 773-786.

[Ref.: 30 évvel ezelőtt foglalkoztunk 2 saját eset ismertetése során a haemobilia kérdésével (Bánhegyi J. és Iványi J.: Adatok a haemobilia kórszármazásához. Magy. Seb., 1970, 23, 57-60.). Közleményünkben 45 irodalmi adat felhasználásával utaltunk arra, hogy az addigi irodalomban legfeljebb 10-es nagyságrendű esetismertetések vannak, és az okokat tekintve az iatrogen haemobilia előfordulása nem jelentős. A mostani 40–60%-os aránnyal szemben 30 évvel korábban az iatrogen haemobilia még korántsem állott az első helyen, az utána való években kezdték egyre nagyobb számban alkalmaznia a percutan transhepaticus biliaris drainage és a percutan transhepaticus cholangiographiás eljárásokat, és ezen beavatkozások hatására ugrott az első helyre az iatrogen haemobilia]

A szerzők 1996 és 1999 között a Medline segítségével az angol nyelvű irodalomból 222 haemobilia esetközlést derítettek fel, ezeket az eseteket elemzik összefoglalójukban tünetek, kóroktan, az elvégzett vizsgálatok és a terápiás lehetőségek figyelembevételével. A kórképet 1654-ben írta le *Francis Glisson* cambridge-i professzor először egy olyan fatálisan végződő haemobilia eset boncolása során, amelyben a haemobiliát egy fiatalembernél a hason áthaladó kard okozta sérülés váltotta ki (párbajozás alkalmával). 1948-ban *Sandblom* volt az, aki újból leírta ezt a kórformát, haemobilia névvel nevezte és összegyűjtötte az addigi irodalmat is. Előfordulására a has felső részében jelentkező fájdalmak, felső tápcsatornai vérzés és sárgaság megjelenésekor kell elsősorban gondolni, mind a három tünet az esetek 22%-ában fordul elő (a szerzők által összegyűjtött 121 haemobiliás megbetegedés során). Ugyanebből az összeállításból az is kiderül, hogy az iatrogen eredetű haemobiliák (májbiopsia, percutan transhepaticus cholangiographia, percutan biliaris drainage, eszközös beavatkozások, cholecystectomia és egyéb sebészeti beavatkozások) a 222 esetből 148 alkalommal fordultak elő. Sorrendben utána a gyulladásos, a vascularis, a malignus eredetű kórformák következnek, traumára visszavezethető eredet 12 (alig több 5%-nál).

Szerencsére a haemobilia okozta vérzések inkább a kisebb, életet nem fenyegető megnyilvánulásúak, ezek azonban a beavatkozás után akár több héttel is előfordulhatnak. A diagnózis tisztázásához felső tápcsatornai vérzés esetén elsősorban az oesophagogastroduodenoscopiát kell igénybe venni, utána következik a *CT-vizsgálat* és különösen a bizonyítottan traumás esetekben az angiographia.

A kezelést illetően az ismertetett esetek többségében (43%) a *konzervatív kezelés áll első helyen*, de nem sokkal utána következik a *transarterialis embolisatio* (TAE) 36%-kal. Sebészi beavatkozásra (eredménytelen TAE esetében arteria hepatica lekötés), az esetektől függően kerül sor. A 222 esetből a mortalitás 5%-os volt, ez Sandblom eredeti publikációja idejében még 25% volt. Az összefoglaló értékét emeli a 195 irodalmi adat.

Iványi János dr.

A máj, pancreas és epeútrendszer betegségeinek ABC-je. Májtályog és echinococcusbetegség. Krige, J. E. J., Beckingham I. J. (Groote Schuur Hospital and University of Cape. Town, Dél-Afrikai Köztársaság): B. M. J., 2001, *322*, 537-540.

Májtályogok keletkezhetnek bakteriális, parazitás vagy gombás infekció révén.

Pyogen májtályog: leggyakrabban másodlagosan alakul ki, ha a primer betegség megoldása késlekedik. A kialakulás mechanizmusa szerint:

1. Közvetlen májszövetre terjedés révén, ha az elsődleges góc az epeutakban, vagy az epehólyagban van, netán a környező szervekben található (például duodenumperforatio).
2. A portalis véna közvetít a bélcsatorna gyulladásaiban (például appendicitis, diverticulitis).
3. Az arteria hepatica útján fertőz az endocarditis és a dentalis góc.
4. Kialakulhat trauma okozta májruptura után.
5. Iatrogén infekciót követően (például májbiopsia után).
6. Májcysta másodlagos infekciója révén. A tályogok 15%-a rejtve marad, mert az alkalmazott gyógyszeres kezelés hatására felfedezése előtt gyógyul.

Hasi kiindulás esetén a Gram-negatív aerob és anaerob kórokozók közül az E. coli és a Klebsiella a legveszélyesebb, míg az a. hepatica útján terjedők esetében a Streptococcus-infekció a legvalószínűbb. Fungalis sepsis részjelenségeként alakul ki elsősorban immunhiányos állapotokban (AIDS), kemoterápiát követően, avagy transzplantáció után.

A klinikai képet a hasi fájdalom, hányás, septicus lázmenet uralja. Balra tolt vérkép, leukocytosis, enyhe anaemia, emelkedett AP és GOT érték jellemző. A képalkotó eljárások közül a natív hasi átvilágítás is mutatja a jelentős nagyságút: magasan álló jobb rekesz, a májban levegő- és folyadéknívó. Az UH és CT – illetve epeúti eredet esetén az ERC – korábban ad diagnózist.

Kombinált parenteralis antibiotikumkezelés azonnali megkezdése szükséges. Általában penicillin, aminoglikozid, metronidazol kombináció célszerű. Időseknél a vesefunkció kímélése érdekében az aminoglikozidot 3. generációs cephalosporinnal válthatjuk ki. Nagy solitaer vagy duplex tályog esetén UH vagy CT által vezérelt punctio-drenázs ugyancsak halaszthatatlan. A gyógyulás kilátásait súlyosan rontja a septicus shock, ARDS, DIC, immundeficientia, diabetes és a malignus társbetegség.

Amoebás májtályog: A világ populációjának 10%-a fertőzött Entamoeba histolyticával. A parazitás megbetegedések okozta halálozásban csak a malaria és a schistosomiasis előzi meg. Trópusi és szubtrópusi környezetben, tömegben, rossz higiénés viszonyok között jelentkezik halmozottan.

Faeco-oralis úton terjed. A cystafal a vékonybélben feloldódik, a trophozoiták kiszabadulnak. Toxinjuk elsősorban a vastagbélben multiplex ulceratiókat okoz, így kerül a keringésbe és a portalis rendszer révén a májba. A májszövet „vörös-barna" necrosisát, elfolyósodását idézi elő. Másodlagos infekciók jelennek meg a savós hártyákon.

Az általános septicus tünetek larváltabban alakulnak ki. A klinikai képet színezi a hypalbuminaemia, anorexia, súlyvesztés, hajnali verejtékezés. A székletben cysták, trophozoiták mutathatók ki, a szerológiai tesztek pozitívak.

Az időben megkezdett metronidazol-kezelés az esetek 95%-ában eredményes. Célzott aspiratio szerológiai negativitás és nagy tályog esetén indokolt. Sebészi feltárás ruptura vagy diffúz peritonealis tünet jelentkezése esetén nem halasztható.

Erchinococcus-hepatis: A kutya vékonybelében élősködő Cestoidea faj. A peték a kutya székletével távoznak és a köztigazdák (háziállat, ember) ennek révén betegszenek meg. A bélben a petéből kibúvó lárva a bélfalon áthatolva a v. portae vérével jut a májba, ahol hólyagszerű képletet képez. A komplikációt a cysta rupturája jelenti, mely a peritoneumra ürülve urticariát, anaphylaxiás shockot okozhat. Nagyságánál fogva a májban epeúti kompressziót, icterust, cholangitist idézhet elő.

A diagnózishoz eosinophilia, pozitív komplementkötési teszt, emelkedett AP, GGT, szérumbilirubinszint vezet, melyet a képalkotó eljárások (UH, CT, mellkas-röntgenfelvétel – pulmonalis infectio esetén – megerősítenek.

Sebészi eltávolítás szükséges. Műtétnél a szigorú izoláció megelőzi a peritonealis szóródást. A cysta tartalmának leszívása után az üreget 0,5%-os Na-hidroxiddal és ezüst-nitráttal kell öblíteni. Az üreg drenázsa és csepleszfolttal való fedése célszerű. Májresectio igen ritkán indokolt. Műtét után a kiújulás kivédésére albendazol, flubendazol adása szükséges két héten át.

[Ref.: A szerzők Fokváros kiváló hírű egyetemének sebészeti klinikáján, ill. belgyógyászatán dolgoznak, így a magyarországi tapasztalatokhoz képest a fenti esetekkel – nyilvánvalóan – sokkal gyakrabban találkoznak. Irodalmi hivatkozásokból kiderül, hogy több könyvrészlet szerzői is hasonló témakörben. Javaslatuk, véleményük megszívlelendő.]

Sugár István dr.

Sportorvostan

Terhelésre bekövetkező anyagcsere- és hormonválasz gyermekekben és serdülőkben. Boisseau, N. és Delamarche, P. (Faculty of Sports, Univ. of Rennes, Franciaország nathalieboisseaus@hotmail.com): Sports Med., 2000, *30*, 405.

Az áttekintő közlemény 123 hivatkozásra támaszkodik. Etikai és gyakorlati okok miatt sokkal ritkább az invazív vagy az izotópot alkalmazó vizsgálat a gyermekkorban, ezért az ismereteink is hézagosabbak.

A mellékvesekéreg adrenerg hormontermelése (adrenarche) a lányokon a 6–8., fiúkon a 8–10. évben indul. Ezt 2–3 évvel követi a gonadarche. A gonadotrop releasing hormon pulzatilis stimulációját a testosteron, illetve az oestradiol és a progesteron visszacsatolóan szabályozza. A növekedési hormon, az inzulin-like növekedési faktor, a testosteron, a progesteron és az oestradiol anabolikus hatásai a serdülőkori növekedésben nyilvánulnak meg legmarkánsabban.

A vérszintek egyrészt a pulzatilis hormonkiáramlás, másrészt a fizikai terhelést és a testhelyzetváltozást kísérő behatások miatt csak óvatossággal értelmezhetők. A légzési hányados (CO_2/O_2) megbízhatóan tükrözi a zsír- és a szénhidrátégetés arányát. A szöveti energetikát jól tükrözi a foszfor^{31}-NMR, a tesztelő alagút adta korlátok között.

Az explozív erőkifejtések, sprintszerű teljesítmények 7–8 éves gyermekben 6 Watt/kg körüli csúcsértéket mutatnak, amelyek 8–9 Watt/kg-ra nőnek a 12, és 10 Watt/kg-ra a 15. év tájára, arányosan az izomtömeggel. Az izom postnatalis fejlődése elsősorban a hypertophia, a 3. életév körül az éretlen IIc rostok nagy része már differenciálódott, a kezdetben túlnyomóan lassú (I. oxidatív) rostok mellett a gyors rostok aránya is megnőtt, a prepubertás táján már 10% alatt van az éretlen rostok aránya. A lassú rostok a késői serdülés táján érik el a felnőttre jellemző arányukat.

Az izom ATP-tartalma és kreatinfoszfát koncentrációja egy éven belül eléri az edzetlen felnőttre jellemző 5, illetve 17 mmol/kg nedves izom körüli értéket. A máj glikogéntartalma azonban igen alacsony, ahogy az izom glikogénszintje is csak 54 mmol/kg nedves izom 12 éves korban, szemben az edzetlen felnőtt 70–80 mmol/kg körüli izomglikogénkoncentrációjával. A nagy intenzitású terhelés során kisebb az anaerob energiaforrásból történő refoszforiláció a gyerek- és serdülőkorban, az anaerob glikolízis kulcsenzimeinek aktivitása kisebb, az aerob enzimeké pedig nagyobb lehet, a foszfofruktokináz/izocitrát dehidrogenáz aktivitás hányados fele akkora, mint felnőttekben. Az elérhető tejsavszint is csak a pubertás táján lesz a felnőttekéhez hasonló. A katecholaminválasz a terhelésre kisebb, mint felnőttkorban. Elsősorban az erőedzés növelheti az anaerob kapacitást, de ez visszatér a korábbi alacsonyabb értékhez, ha abbamarad az edzés.

Ezekből fakad, hogy a gyermek jól tűri a 10–15 mp-nél nem hosszabb, intenzív terheléseket, rövidebb pihenők is elegendőek a metabolikus következmények felszámolására, viszont a tipikusan „laktacid" 1–4 perces maximális terhelések nem a serdületlen gyermekeknek valók.

A glikogénfelhasználás sebessége valószínűleg ugyanakkora mint a felnőtteké. A zsírégetésre hajlik inkább a gyermeki szervezet, de e téren is hiányosak az ismereteink.

A vérszintek elemzéséhez ismerni kell a terhelés okozta hemokoncentrációt, amely 5–6%-os nagyságrendű az egyórás terhelés során. A vércukorértékek azonosan viselkednek bármely életkorban az ergometriás terhelés alatt, a kezdeti csökkenést stabil normálértékek követik. Oralis cukorterhelést követően a glukóz:inzulin arány magasabb, mint a felnőttekben: talán részleges inzulinrezisztencia áll fenn a serdülőkor előtt. A zsírmobilizálásra utaló zsírsav/glicerin hányados azonos, mint a felnőttekben, a magasabb FFA-szint a könnyebb zsírmobilizálás mellett szól.

Az inzulin szinergetikusan hat az izomkontrakcióval a glukóztranszporterek transzlokációja révén, terhelés alatt a szintje csökken. A serdü-

lés táján még nem tisztázott változásokra derülhet fény, valószínűleg átmenetileg csökken az inzulinérzékenység.

A noradrenalin a terhelés első 10–20 percében emelkedik akár háromszorosára, az adrenalin szintje folyamatosan nő, a csúcsértékek a nyugalmi szint háromszorosa körül szoktak mutatkozni. A növekedési hormon is hullámokban kerül a keringésbe. Az amplitúdó növekedése jelentős folyamatokat befolyásol, de ezek sportolásvonatkozásait nem ismerjük. A pubertás után általában magasabbra szökő szintet vált ki a fizikai terhelés. Az endorfinszint-emelkedés azonosnak tűnik, mint a felnőttekben. Az érettségtől nagymértékben függ a gonadalis hormonok válasza a terhelésre, nagy egyéni varianciával. A dehydroepiandrosteron például lényegesen magasabbra nő a terhelés alatt, feltehetően anabolikus következményekkel.

Apor Péter dr.

Edzés: gyógyszer minden cukorbetegnek? Colberg, S. R. (Old Dominion Univ. Norfolk, Virginia, USA): ACSM'S Health and Fitness J., 2001, *5*, 20.

Az Amerikai College of Sports Medicine újságjában megjelent cikk azért érdemes az ismertetésre, mert jelzi, hogy a fizikai aktivitás gyógyító hatását milyen fontosnak ítélik mg a cukorbetegségben.

Gary Hall az 1996-os olimpián egy gondolattal később ért célba az 50 méteres gyorsúszás döntőjében, mint Popov, a győztes. Ezt követően derült ki 1. típusú diabetese, melynek diagnosztizáló orvosa az úszókarrier végét jósolta. Hall azonban megtanult cukorbetegségével élni, és a 2000-es olimpián megnyerte a számot. Az USA-ban körülbelül 16 millió cukorbeteg él, mintegy harmaduk erről nem is tud, s döntő többségük betegsége 2. típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus. A diagnózishoz ritkán a klasszikus tünetek vezetnek, inkább a gyanú esetén talált 11,1 mmol/l (200 mg%) feletti alkalmi, vagy a 7 mmol/l (125 mg%) feletti éhomi, vagy a 75 g cukor elfogyasztása után két órával is 200 mg% feletti vércukorérték bizonyítja a cukorbetegség fennállását.

A 2. típusú cukorbetegség felléptének esélyét már a heti egy mozgásprogram is csökkenti, még ha a túlsúlyt ez nem is befolyásolja (Lancet, 1991, *338*, 774–778). A testedzés fokozza az inzulin iránti érzékenységet, és növeli a glukózhatékonyságot. Ez a hatás mintegy 16 óra hosszat fennáll, amiben inzulintól független mechanizmus, az izom glukóztranszport proteinje is szerepet kap. Az edzéssel növekvő izomtömeg és csökkenő zsír is az anyagcsere javulását segíti elő.

A vércukorszabályozást a terhelés típusa, tartama és intenzitása különbözőképpen érinti. A néhány perces, nagy intenzitású terhelést azonnali vércukoremelkedés kíséri, a sokszor megismételt intenzív terhelés a cukor elfogyásával jár a vérből és a glikogénraktárakból is. Az aerob kapacitás 75%-a alatti terhelések inkább zsírégetéssel vihetők keresztül. Az idősebb, vagy a sok éve cukorbeteg személyek az edzés megkezdése előtt essenek át terheléses teszten, hiszen a cardiovascularis megbetegedésre az esélyük nagyobb.

A javasolt terhelés tartama az első 4–6 héten is érje el a 30, majd a 60 percet, az intenzitása fokozatosan nőjön a maximális pulzusszám 40–50%-áról 60–70%-ig, melyet a húszfokú Borg-skála 12–16-os értéke, az „elég kemény, kemény" terhelésmegítélés is jelez. Az 1. típusú cukorbeteg lehetőleg minden nap edzzen, és a terhelések lehetőleg egyforma energiaigényűek legyenek. A hypo- és a hyperglykaemia megelőzésének szabályai: ketosissal nem szabad edzeni, 250 mg% feletti vércukorral nagyon óvatosan, 300 felettivel egyáltalán nem szabad edzeni. 100 mg% (5,5 mmol/l) alatti vércukorérték esetén fogyasztani kell 15–30 gramm szénhidrátnak megfelelő italt, gyümölcsöt, valamint tartós terhelés során 30–60 percenként és azt követően is kell fogyasztani szénhidrátot. Nagyon szoros vércukorkontroll szükséges, ha a terhelés előtt kapott a beteg inzulint. Az inzulinigényt csökkenti a terhelés, 30–50%-kal.

A csak diétával egyensúlyban tartott 2. típusú diabetes esetében nem szükséges külön elővigyázatosság az edzés kapcsán. A hypoglykaemizáló gyógyszerek szedése nagyobb esélyt ad a hypoglykaemiára, s ha inzulint is kap a típusú cukorbeteg, úgy kell vigyáznia, mint az 1-esnek. Érdemes egyénenként, gyakori vércukor-ellenőrzésekkel kitapasztalni, hogy az edzés hogyan alakítja a vércukorértékeket.

Az edzés időzítése is fontos: alacsony inzulinszint (kora reggel, vagy legalább 4 órával az inzulinadás után) mellett kisebb az esély a hypoglykaemiára. Autonom neuropathia elfedheti a tüneteket. A macrovascularis komplikációk esélye nagyobb: nem szabad anginaszintig terhelni, nem szabad a vérnyomást erősen emelő préseléseket végezni. A microvascularis érintettség miatt nagyon kell vigyázni a láb bőrének épségére, a hidratáció normális szinten tartására, neuropathia esetén a nem tehervíselő sportok javallottak, üvegtesti vérzéssel tilos sportolni, nephropathia esetében kerülni kell a vérnyomásemelő manővereket. *[Ref.: és az albuminuria kontrollálandó.]*

A szerző könyve a „The diabetic athlete" a Human Kinetics kiadónál jelent meg, 2001-ben.

Apor Péter dr.

Az edzés cardiovascularis veszélyei. Thompson, P. D. (Exercise and Sports Cardiology Series Editor, USA): The Physician and Sportmed., 2001, *29*, 33.

A szerző most megjelent könyve: Exercise and sports cardiology, McGraw-Hill Med. Publ., New York City, 2001. alapján készült a cikk.

A felnőttkorban, fizikai terhelés közben bekövetkező halálesetek zömének alapja az atherosclerosis.

Többnyire a sérülékeny, macrophagokkal infiltrált és nagy necroticus zónával körülvett plakk reped meg és okoz akut thrombosist. A terhelés kapcsán infarctust kapott személyek coronariáiban gyakrabban van alvadék, thrombus, mint a nyugalomban fellépett infarctusban, s ez különböző mechanizmusokra utalhat: a plakk megrepedése sokkal ritkább a nyugalmi infarctusban elhaltakban. A terhelés kapcsán elhunytak coronariáiban sokkal több a vulnerabilis plakk. A terhelés nem csak a pulzust és a szívizom összehúzódását fokozza, hanem a koronariák hajlítgatásával és csavarásával is jár, spasmust válthat ki a kóros érszakaszokon. A thrombocyták összecsapzódása, a leukocytákhoz tapadása és a plazmaelasztáz szintjének terhelés alatti növekedése is a sérült érszakasz „kisebesedéséhez" járulhat hozzá. A thrombocyta P-selectin szint nő, fokozva a thrombosiskészséget. Ezek a történések az edzetlen személyben nagyobb mértékűek, mint edzettben. A plakkok fissuráját is elmélyítheti a terhelés. Fissura 9–17%-ban a nem szívbetegségben elhaltak coronariáin is észlelhető. Az ismerten coronariabetegek egy része infarctus jelei nélkül halhat meg, feltehetően kamrafibrillációban.

A terheléssel kapcsolatos halálesetek gyakorisága a populációhoz viszonyítva nem nagy. A szerző Rhode Island-en az 1975 és 1980 között, kocogás kapcsán meghalt összesen 10 személy és a kocogók számának

összevetésével arra jutott, hogy évente egy haláleset jut 7620, 30–65 éves férfi kocogóra. Ha az ismert coronariabetegek nem szerepeltek volna közöttük, akkor mintegy 15 000 személyből egy személy halna meg évente kocogás kapcsán. Ez egyezik a Seattle-ben tett megfigyeléssel, ahol 1:18 ezerre becsülték az ily módon előforduló halálesetek gyakoriságát. A Seattle-tanulmány kitért a testmozgás rendszerességére is: ha az intenzívnek minősülő testmozgás heti 20 percnél rövidebb volt, az elhalálozás esélye 56-szor nagyobb! Akik 140 percnél hosszabb időt töltöttek 6 kalória/perc feletti, 1,2 literes oxigénfelvételnek megfelelő intenzívebb testmozgással, csupán ötszörösre növekedett rizikóval számolhatnak. A heti 1–19 perces testedzést végzők között 1:17 ezer a terheléssel kapcsolatos haláleset veszélye, a 20–140 percet edzőké 1:23 ezer. A fiatalabbak edzésórára számított esélye nem kedvezőbb, mint az idősebbeké: az intenzív edzés fokozza a szívhalál esélyét! A maratoni futások kapcsán 1:400 ezerre tehető a halálesetek száma, de olyan ritka az ilyen haláleset, hogy számítások végzésére nem alkalmas.

Az infarktus a 6 MET feletti intenzitású terhelés kapcsán mintegy hatszor nagyobb eséllyel következik be, és a betegeknek csak egy töredéke észlel tünetet. Az ülő életmódot élők esélye sokkal: 107-szer nagyobb. A heti legalább öt edzést/fizikai aktivitást végzők esélye csupán 2,7-szeres, a cukorbetegeké 19-szeres. Az infarctuson átesettek esélye a 6 MET-nél intenzívebb edzések kapcsán kétszer akkorra egy újabb infarctusra, mint nyugalomban.

Az angioplasticán átesettek reinfarctus esélye ülő életmód esetén, 6 MET feletti intenzitású edzés kapcsán harmincszor nagyobb, mint nyugalomban, az igen aktívaké csak 1,2-ször nagyobb.

A rehabilitációs fizikai aktivitás veszélyeire az 1970-es és 80-as évekből vannak adatok, ma biztosan kedvezőbbek a kilátások. 133 000 betegedzésórára esett egy szívmegállás, 223 000 betegórára egy infarctus, 116 ezer betegórára egy haláleset Haskell felmérése szerint, míg az 1986-ban közölt *Van Camp* és *Peterson* által végzett felmérés ennél mintegy négyszer kedvezőbb előfordulást talált.

Hogyan csökkenthetők az edzés nemkívánatos hatásai? Ezek a sok rizikófaktort hordozó személyeket fenyegetik, így csökkentésük az elsődleges teendő. Maga az edzést végző személy kell felfigyeljen a terhelés során jelentkező, figyelmeztető tünetekre: mellkasi diszkomfort, váratlan dyspnoe. Ezek észlelésének gyakoriságát 8–71% közé teszik.

A terheléses vizsgálat értéke e tekintetben kérdéses, holott az ajánlások szorgalmazzák ezek elvégzését az idősebbeken, a több rizikótényezővel rendelkezőkben. A szerző haszon nélkülinek ítéli, sok más terhelésfiziológus nem ellenzi az elvégzését, de nem tartja kellően bizonyítottnak az értékét a tünetmentes személyekben. Az egy-öt évente megismételt maximális terheléses teszt átlagosan 12,7 éven át a személyek 6,7%-ánál mutatott EKG-eltérést, ezek egyharmadánál alakult ki klinikai coronariabetegség (angina, halál). Másik megfigyelés szerint a coronariaesemény gyakoribb volt azok között, akik EKG-ja a terhelés alatt nem mutatott kóros jelet. Radionuklid vagy echovizsgálat a terhelés kapcsán csökkentené a téves pozitív eredményt, de alapvetően megmaradna az interpretáció bizonytalansága.

A terheléses teszt rizikója alapvetően azonos, mint az edzésé. A tünetmentes népességen 350 ezer terheléses vizsgálatra ha egy szívesemény jut, míg az ismerten kamrai arrhythmiásokon 9,1%-ban jelentkezett a rendellenes szívverés. Tízezer terhelésre mintegy hat komoly esemény jut. 1998. január óta orvos jelenléte kötelező a terheléses vizsgálat alatt.

A beteg és az edzést vezető személy figyeljen fel a jelző értékű tünetekre: szokatlan fáradtság, diszkomfort, mellkasi panasz, dyspnoe. A rendszeresen sportoló személy ilyenek előfordulása esetén forduljon kardiológushoz. A többi rizikótényezőt erőteljesen kell csökkenteni. A legtöbb szívbeteg számára veszélyes az intenzív terhelés. Az orvosnak ismernie kell, hogy nem mindig típusos az angina: olykor csak enyhe égő érzés, olykor csak diszkomfort, olykor gastrointestinalis panasznak tűnik. Az edző, a fittségi instruktor az elérhető legközelebbi segítő személy: a resuscitatióban járatosnak kell lennie!

Apor Péter dr.

A felső végtag mozgásának hatása az alsó végtag szinkróniájára (az elülső keresztszalag-sérülés szempontjából. Cowling, E. J., Steelet, J. R. (Biomech. Res. Labor. Dep. Biomedic. Sci. Univ. Wollongoung, New South Wales, Ausztrália): J. Bone Joint Surg. 2001, *83-A*, 35-41.

Az elülső keresztszalag sérüléseinek jelentős része akkor következik be, amikor a labdát éppen elkapó sportoló hirtelen deceleratiója (földet éréskor) következik be.

A szerzők azt vizsgálták, hogy a labda elkapása hogyan hat a keresztszalag számára stresszt jelentő hirtelen deceleratióra. Tizenegy női és 7 férfi sportoló 6 izmán elektromiográfiával a földet érés erőhatását mérték és filmen is rögzítették a földet érést. Kiszámították a térdízületben a nyomóerőt, mérték a földet éréstől a maximális izomfeszítés idejét.

Megállapították, hogy a labdafogás növeli a térd keresztszalagjának megterhelését, mert az ízület körüli izmok védekező megfeszülését késlelteti. Emiatt nagyobb a labdajátékokban az elülső térdkeresztszalag sérülésének veszélye.

Kazár György dr.

A suicidium

Münchausen-syndroma megnyilvánulása akaratlagos hypoglykaemia képében. Charlton, R., Smith, G., Dax, A. (Centre for Primary Health Care, Univ. of Warwick, Coventry, CV4 7AL, Anglia): Diabetologia, 2001, *44*, 784-785.

A Münchausen-syndromát *Asher* írta le 50 éve elsőként (Lancet, 1951, *260*, 339.). Ettől kezdve váltak ismertté azok a pszichiátriai szempontból valamiképp érintett betegek, akik heveny betegségi tüneteket produkálva jártak orvostól orvosig, és gyakran több, teljesen szükségtelen műtéten estek át. A Münchausen-syndroma egyik vállfajába sorolható kórkép az akaratlagos hypoglykaemia, melynek tisztázása olykor igen komoly problémát jelent.

A szerzők 1966–1999 közötti időszakból a Medline segítségével összegyűjtötték azokat az akaratlagos (factitious) hypoglykaemiás eseteket, melyekből számos tanulságot lehet levonni. 46 dolgozat 69 esetet tárgyal, többségük (65%) az USA-ból származik, 25% pedig az Egyesült Királyságból.

Az ismertetett esetek főbb sajátosságai a következők: 68%-ban nőkben fordul elő, átlagosan a fiatalabb életkor dominál (32 év). A betegek 75%-a nem diabeteses beteg (ez abból a szempontból érdekes, hogy jut hozzá a páciens a hypoglykaemizáló szerhez), sőt 42%-uknak sem családtagjai, sem barátai körében nincs diabeteses személy. Figyelemreméltó, hogy 55,3%-uk az egészségügyben dolgozik, közülük is 39,5% nővéri munkakört tölt be (ők természetesen sokkal könnyebben hozzájuthatnak inzulin-

hoz is). Ami a pszichiátriai érintettséget jelenti, a betegeknek több, mint felében (47 közlésben) szerepelnek egészségügyi problémák, 28%-ban kimondottan pszichiátriai vonatkozásúak (depresszió, öngyilkossági késztetések, psychopathia, drogabususok). A betegek 68%-a inzulint használ a hypoglykaemia előidézésére. Szükségtelen műtétekről 32 dolgozat számol be, köztük egy olyan beteg is van, akinek 7 laparotomiája volt. A hypoglykaemiás attakot 93% túlélte teljes gyógyulással, 2 beteg azonban meghalt. A betegek 33%-át utalták pszichiátriai gondozásba, másik 30,4% esetében a problémák megoldódtak. A közlemények az okokra is rávilágítottak, így 25–25% részben suicid szándékkal, részben elnézés folytán okozott magának hypoglykaemiát, 17,5%-ban a figyelemfelkeltés volt a cél, és az elkövetők 10%-a számolt be arról, hogy a hypoglykaemia euphoriás hatású volt (ez egyáltalán nem jellemző a hypoglykaemiára).

Az akaratlagos hypoglykaemia gyanúja során az első lépés a rosszullét során a vércukorszint meghatározása, 2,2 mmol/l-nél alacsonyabb vércukorérték ezt alá is támasztja. Célszerű ugyanekkor az inzulin- és a C-peptid-szint meghatározása is. Magas plazmainzulinszint mellett alacsony C-peptid-koncentráció inzulin adására utal, míg a magas C-peptidszintjét is meghatározzák már számos helyen. Végezetül a szerzők az áttanulmányozott közlemények adatai alapján arra figyelmeztetnek, hogy az átlagos életkor inkább fiatalabb, viszont a 40 évesnél idősebbek esetén is kell gondolni akaratlagos hypoglykaemia lehetőségére.

Iványi János dr.

Repaglinid kiváltotta akaratlagos hypoglykaemia. Hirshberg, B. és mtsai (Gorden Ph. National Institutes of Health, Building 10, Room 8S235, Bethesda, Meryland 20892, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 475–477.

A szerzők szerint betegük első a szakirodalomban, akinél a hypoglykaemiák hátterében nagyon gondos vizsgálattal és környezettanulmánnyal repaglinid szedését tudták okként kimutatni.

Az egyébként előzetesen teljesen egészséges 18 éves férfinél 2 hónap óta észleltek hypoglykaemiás eseményeket, melyeket intézetbe kerülés után a többszörösen mért 1–1,77 mmol/l-es vércukorértékek alátámasztottak. Többször is ellenőrizve, a 24–72 órás éheztetés során sem találtak alacsonyabb vércukorszintet. Egy alkalommal az 1,05 mmol/l-es vércukorszint mellett meghatározott széruminzulin 395 pmol/l-es értéket mutatott, a proinzulinszint ugyancsak magas volt (a normálisnak mintegy 40-szerese; 81 pmol/l), a C-peptidszint is jelentősen meghaladta a normális értéket. A vizeletben sulfonylurea nem volt kimutatható. A gyanú ekkor terelődött arra, hogy esetlegesen mesterséges hypoglykaemia előidézéséről lehet szó.

A környezettanulmányból kiderült, hogy a fiatalembernek hamarabb meg kellett házasodnia, mert partnere 15 éves korában terhes lett. Feleségül vette, és az így kialakult család eltartásáról gondoskodnia kellett. Egyébként anyósa házában éltek együtt kétéves kislányukkal, valamint sógornőjével, akinek 2-es típusú diabetese volt és repaglinid (Prandin) és metformin (Glucophage) gyógyszereket szedett. Az atyai nagyapának inzulinra szoruló diabetese volt.

A két hónap óta tartó sorozatos hypoglykaemiák miatt intézetbe került férfinek újabban anyagi vonatkozású nehézségei voltak. Az említett vércukor, inzulin, proinzulin és C-peptid ismételt meghatározásai mellett elsősorban esetleges inzulinoma fennállását próbálták kizárni, kalcium által stimulált arteriográfia kétszeresen megnövekedett inzulinelválasztást derített ki. A nagyon részletes vérkémiai vizsgálatok során a beteg szérumából repaglinid és metformin meghatározását végeztek, ennek során 3 alkalommal is a beteg vérében a repaglinid szintet igen magasnak (4,8–20,7 ng/ml) találták. A beteg ekkor vallotta be, hogy sógornője repaglinidjéből szedett be, miután az anyagi helyzetében bekövetkezett szituációt nem tudta megoldani.

Iványi János dr.

Szervátültetés

Máj- és hasnyálmirigy-átültetés. Prasad, K. R., Lodge, J. P. A. (St James kórház, Leeds, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 845-847.

A májátültetés rutin beavatkozásnak számít az Egyesült Királyságban. Hét transzplantációs központban végzik a mintegy 600–700 májátültetést évente! Az aktivitást a donorszám befolyásolja, és átlagosan 200 beteg van a várólistán. A hasnyálmirigy-átültetés nem olyan „rutin" beavatkozás, mint a máj- és a veseátültetés, de azért évente 20–30 műtétet elvégeznek, főleg vesével együtt.

A májátültetés indikációs területe ma már nagyon széles, praktikusan minden irreverzíbilis állapotban szóbajön az átültetés, ha nincs kontraindikáció. Abszolút kontraindikációnak számítanak a különböző extrahepaticus malignus betegségek, fertőzés, HIV-pozitivitás, súlyos cardiopulmonalis állapot, compliance hiánya. Ritkán az 5 cm-nél kisebb primer májdaganatok vagy neuroendokrin tumorok májáttétei esetén is jó eredményt adhat a májátültetés. A fő indikációs terület a parencyhmás és cholestaticus májbetegség, fejlődési rendellenességek, enzimdefektusok és az akut májelégtelenség. A májátültetés időzítése az alapbetegségtől függően változik, de az állapotromlás, a parenchymás és vascularis decompensatio a várólistára helyezést indokolja.

Az akut májelégtelenség miatt végzett átültetések eredményei is egyre jobbak. Az akut májelégtelenség átlagos mortalitása 90% körüli, míg a májátültetés utáni túlélés 70% lehet. A központok közti együttműködésnek köszönhetően akut esetekben (high urgency) 48 órán belül sikerül megfelelő szervet átültetni.

A sebészeti technika ma már rutin, de röviden nehéz lenne összefoglalni. Három lépésből áll az átültetés. Legelső a donor májának eltávolítása, amit azután tartósító folyadékban tárolnak jégen 13 – max. 24 óráig. A második és egyben egyik legnehezebb lépés a beteg májának eltávolítása (hepatectomia). Ne felejtsük el, cirrhosisban kell operálni nagyon gyenge alvadási paraméterek mellett. Az „új" máj beültetése a harmadik nagyobb lépés. A májat orthotopicusan (saját helyére) transzplantálják. A műtét után a betegek átlagosan 24–48 órát töltenek az intenzív osztályon, ahonnan sebészeti osztályra kerülnek. Az immunszuppresszió osztályonként változó, de általában leírt protokollok alapján történik. A fő immunszuppresszív gyógyszerek a cyclosporin és a tacrolimus, amelyek mellett a rejectio (kilökődés) egyre ritkább. Természetesen egyéb gyógyszereket is alkalmaznak ezek mellett mint azathiprin, szteroid, mycophenolate-mofetil. Ezen kombinációk lehetővé teszik a rejectiók megelőzését és a mellékhatások csökkentését egyaránt.

A posztoperatív időszakban a fertőzések megelőzése is fontos tényező, de ez ma már egyre egyszerűbben kormányozható probléma. A

betegek kontrollra járnak hetente, majd havonta, háromhavonta stb.

A májátültetés eredményei sokat javultak az utóbbi évtizedben. Átlagosan 60–90% ötéves túlélés várható. A túlélés az alapbetegségtől, a műtéttechnikai nehézségektől és a beteg általános állapotától egyaránt függ. Hosszas és szoros multidiszciplináris együttműködésre van szükség a jó eredmény elérése céljából. A gyerek májátültetés kissé nehezebb feladat, de ma már ez is rutin gyakorlott kézben. A donorproblémák miatt alternatívákat dolgoztak ki, mint a redukált méretű felnőtt máj, a „split" program (a donor májat két félre osztva két beteget operálhatnak) és az élődonoros májátültetés.

A hasnyálmirigy-átültetés, általában vesével együtt, főleg diabeteses nephropathiában indokolt. A fő indikáció a gyerekkorban induló súlyos diabetes és szövődményeinek megelőzése (micro- és macroangiopathia, vakság, veseelégtelenség). Ilyen esetekben előnyös a két szervet együtt transzplantálni. A hasnyálmirigy utólag történő átültetése is megoldást jelent. A hasnyálmirigy-átültetését többféle technika szerint operálják. Leginkább az iliacaerekre varrják és a hólyagba ültetik duodenumpatkóval együtt. A túlélés 86% körüli a vese és 70% körüli a hasnyálmirigy esetében. A betegek nagy része egészséges lesz, nem szorul többé inzulinra és veseműködése is rendeződik. Hasnyálmirigysziget-sejt-kultúra átültetést is végeznek, de a klinikai eredmények még szerények. A szeparált inzulintermelő sejteket a portarendszerbe, a vesébe, májba vagy a lépbe juttatják. A nehézséget a rejectióval kapcsolatos problémák jelentik.

Összegezve elmondható, hogy a máj- és a hasnyálmirigy-átültetés eredményei jók, a betegek teljes értékben visszatérhetnek a társadalomba és a munkahelyre. *[Ref.: A hazai eredményeik is elérik a nemzetközi szintet, de a donorprobléma minket is nagyban befolyásol. Említést érdemel még az is, hogy a betegeknek csak kis része kerül várólistára, pedig évente több ezer beteg hal meg májbetegségben!]*

Kóbori László dr.

A tüdőtranszplantáción átesett betegek aspergillus fertőzése. Mehrad, B. és mtsai (Lung Transplantation Program, University of Michigan Medical Center, 3916 Taubman Center, Box 0360, Ann Arbor, MI 48109-0360, USA): Chest, 2001, *119*, 169-175

Az elmúlt évtizedekben az immunszupprimáltak invazív aspergillosis incidenciája jelentősen nőtt. A tüdőtranszplantáción átesett betegek esetében légúti aspergillus kolonizáció, izolált tracheobronchialis aspergillus fertőzés és invazív aspergillosis fordul elő. A transzplantációs centrumokban eltérő gyakorlatot alkalmaznak az aspergillus fertőzés megelőzésére és kezelésére, ezért az eredmények értékelése nehéz.

A szerzők saját 133 tüdőtranszplantált betegük retrospektív vizsgálata és az irodalmi adatok összehasonlítása alapján választ kerestek arra, hogy tüdőtranszplantáción átesett betegek esetében milyen az aspergillus kolonizáció és fertőzés incidenciája, valamint milyen hatása van a profilaxisnak, a surveillance-nak és terápiának a betegség incidenciájára és kimenetelére.

Saját beteganyagukban 53 tüdőtranszplantáción átesett betegből (40%). *Légúti aspergillus kolonizációt* 38 beteg esetében (72%) észleltek, többségükben (60%) a műtét után 1 éven belül. E betegeket 6 hónapos itraconazole kezelésben részesítették. A kolonizáció valamennyi esetben bizonyítottan megszűnt, és invazív aspergillosis közöttük a későbbiekben sem fordult elő. A műtét után 1 évnél később felfedezett légúti aspergillus kolonizációt nem kezelték, e csoportban 1 invazív aspergillosis fordult elő. Mivel a légúti aspergillus kolonizáció általában tünetmentes, az előfordulásával kapcsolatos adatok igen eltérőek. Határozottan megállapítható azonban, hogy a cystás fibrosis miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek (akiknél a műtét előtt az aspergillus kolonizáció igen gyakori), nem veszélyeztettebbek a transzplantáció utáni kolonizációra, mint az egyéb betegcsoportok.

Izolált aspergillus tracheobronchitis 6 betegnél fordult elő. Valamennyien tünet- és panaszmentesek voltak, és a betegség (ulceratio, pseudomembranosus elváltozás) csak a bronchoscopos ellenőrzés során, a műtét után 6 hónapon belül derült ki. A betegek orális itraconazole kezelésre gyógyultak, invazív aspergillus fertőzés egy esetben sem alakult ki. Adataik az irodalomban közöltekkel megegyeznek.

Invazív aspergillus pneumonia 10 betegnél fordult elő, 8-nál a transzplantáció után egy éven belül. A röntgenelváltozás infiltratív jellegű volt, 3 esetben üregképződéssel. Szisztémás Amphotericin B kezelést alkalmaztak, és 5 beteg meggyógyult.

A *tüdőtranszplantáción átesett betegek antifungalis kezelése* ellentmondásos. Az aspergillus kolonizáció és az izolált tracheobronchitis kezelésének eredményessége bizonytalan, általában elfogadott terápiás elvek, illetve protokollok nincsenek. A betegek kis száma miatt randomizált vizsgálatot nehéz szervezni. A jelenlegi felfogás szerint a tüdőtranszplantáción átesett betegek légúti aspergillus kolonizációját nem kell kezelni, mivel csak ritkán (3%) alakul ki invazív aspergillosis. Feltétlenül törekedni kell azonban a tüdőtranszplantáción átesett betegek aspergillus tracheobronchitisének kórismézésére és kezelésére, mivel ebből gyakran invazív aspergillus pneumonia alakul ki. A műtét utáni profilaktikus antifungalis kezelés eredményei nem meggyőzőek.

A jövőben elsősorban az antifungalis profilaxis, a légúti aspergillus kolonizáció és az izolált aspergillus tracheobronchitis kezelésének eredményességét kell tisztázni, és megfelelő megelőző és terápiás ajánlást kidolgozni.

Károlyi Alice dr.

Szív- és keringési betegségek

Reverzíbilis harmadfokú AV-blokk 35 éves betegben. Alter, P., Grimm, W., Maisch, B. (Philipps-Univ. Marburg, Klin. f. Inn. Med. Kardiol., Baldinerstr., D-35033 Marburg, Németország): Internist, 2001, *42*, 901-904.

Ha egy 35 éves fiatal embernél teljes jóllét közepette hirtelen szédülés és terheléses dyspnoe jelenik meg, ez egyrészt a beteg, másrészt a vizsgálók számára jelenthet komoly problémát. Ráadásul a szerzők betegénél 27/perces frekvenciájú szívritmust és EKG-val igazolt harmadfokú AV-blokkot észleltek.

Sem az előzményben, sem a beteg fizikális vizsgálata során nem találtak jelentősebb eltérést, kivéve a jobb combon egy kicsi erythemát. A laboratóriumi vizsgálatok közül a gyorsan normalizálódó emelkedettebb C-raktív proteinen kívül lényegesebb eltérést nem találtak, illetve a Borreliaszerológia mutatott jelentősebb eltérést. Sem az esetismertetés, sem a megbeszélés során nincs utalás arra, miért gondoltak a differenciáldiagnózis során borreliosisra is. Mindenestre az immunfluoreszcens vizsgálat az IgM és IgG jelentős emelkedését mutatta, közülük az IgM immunglobulin 9 nap után már csak alig volt pozitív, az IgG viszont még magasabb volt.

A beteg észlelése során a második napon az AV-blokk már csak másodfokú volt, a következő napon viszont már (szerencsére) a blokk első fokúvá válva utalt arra, hogy a carditis enyhe lefolyású. A megnyúlt PQ-távolság a 9. napra érte el a 0,20-es tartalmat. Gyógyszeresen a betegnek Claforan-t adtak, s a terápiát 2 héten keresztül folytatták. Hatására a vezetési zavar említett gyors normalizálódását figyelhették meg. A beszállításkor átmenetileg ritmusvezérlőt (pacemaker) is alkalmaztak, ezt azonban már a harmadik napon eltávolították. A beteg intézeti kezelése során echokardiográfiával is nyomon követték a carditises kép alakulását, kóros eltérést sem a bal kamra pumpafunkciójában, sem a szív átmérőjében nem észleltek, a billentyűk is normálisan működtek. Az echokardiográfiát a beteg távozása után még többször megismételték, a legutolsó 2 évvel a betegség lezajlásától számítva is teljesen normális képet mutatott.

Elemezve a szokatlan kezdetet, a szerzők röviden a borreliosis stádiumai között a 2.-ban utalnak arra, hogy a szervi manifesztációk között a carditis is megjelenhet.

Iványi János dr.

A szívizominfarctus hosszú távú kórlefolyásának alakulása invazív és nem invazív koszorúér-revascularisatiós lehetőségekkel rendelkező kórházakban. Alter, D. A. és mtsai (Institute for Clinical Evaluative Sciences, G1D6-2075 Bayview Ave, Toronto, Ontario, Kanada, M4N 3M5): JAMA, 2001, *285*, 2101-2108.

Meglehetősen gyakran hallhatjuk azt a megállapítást, hogy azokon a heveny szívinfarctusos (AMI) betegeken, akiket invazív koszorúér-revascularisatiós lehetőségekkel (ICRF) rendelkező kórházakba (IH) utalnak, lényegesen gyakrabban történik percutan transluminalis coronaria angioplastica (PTCA) és koszorúér szívsebészeti beavatkozás (a coronariaszűkület áthidalása: bypass műtét – ACBG), mint azoknál, akik nem invazív koszorúér-rekanalizációs adottságokkal rendelkező kórházakba (non-IH) kerülnek.

Az Egyesült Államokban számos tanulmányban hasonlították össze az akut myocardialis infarctusos betegek kórlefolyásának alakulását a különböző jellegű diagnosztikus és terápiás lehetőségekkel rendelkező kórházi osztályokon (IH és non-IH). Bár nem mutatkozott szignifikáns különbség a betegek túlélésében, mortalitásában; az IH-kban ellátott paciensek életminősége kedvezőbben alakult, az ismételt kórházi felvételre is ritkábban volt szükségük. Az IH-kban tapasztalt jobb késői eredményeket egyedül annak tulajdonították, hogy az IH-kban gyakrabban történt invazív coronaria-revascularisatio.

A szerzők Ontario (Kanada) területén 1992. április 1. és 1993. december 31. közötti időben 25 697 AMI kórismével kórházba utalt páciens betegségkimenetelének alakulását vizsgálták.

Retrospektív, megfigyelésen alapuló vizsgálatról van szó. Az adatokhoz az Ontario Általános Betegbiztosítási Rendszer révén jutottak; lényeges felvilágosításokat kaptak még az OMID-tól (Ontario Myocardial Infarction Database), az OHIP-tól (Ontario Health Insurance Plan), az ORPD-től (Ontario Register Persons Database), valamint – az idős betegek kórházi kibocsátását követő gyógyszeres kezeléséről – az ODBP-tól (Ontario Drug Benefit Program).

A jelzett területen az akut esetek ellátását szolgáló 190 kórház működik, ezek közül 9 rendelkezik invazív koszorúér-revascularizációs lehetőségekkel (ICRF), a beutalt betegek 11%-a (n = 2832) ide (IH) került.

Az ICRF-et biztosító intézményekben lényegesen több invazív coronaria-revascularisatio (ICR) történt (11,4% vs. 3,2%; $p < 0,001$).

Bár az IH-kba való felvétel idején a betegek állapota lényegesen rosszabb volt (a kor, a nem, a kardiális és a komorbid státus alapján számított 30 napos prediktív mortalitási ráta: 16,2% vs. 14,7%; $p < 0,001$), a betegek túlélési indexe, halálozása az IH-kban és a non-IH-kban hasonló volt.

A kórházi kibocsátást követő utánkövetés legalább 5 évig tartott. A két különböző diagnosztikus és terápiás lehetőségekkel rendelkező intézmény közül: – az IH-kban kezelteken kevesebbszer került sor sürgősségi részlegre történő beutalásra ($p < 0,001$); – az IH-kban ellátottaknál a kibocsátás után ritkább volt a kardiális ischaemiás történés miatti rehospitalisatio ($p < 0,001$); – az IH-kban kezeltek lényegesen tovább maradtak panaszmentesek (470 nap vs. 375 nap; $p < 0,001$); – az IH-kban kezeltekben csökkent a reinfarctustendencia ($p = 0,29$); – az IH-kban ellátott pacienseknél – hosszú távon – a nem fatális kardiális történések száma jelentősen alacsonyabb volt, mint a non-IH-kban kezelteknél (71,3% vs. 80,4%, korrigálatlan OR 0,65; 95% CI: 0,52–0,82; $p < 0,001$).

Azt elkerülendő, hogy az IH-kban elért kedvezőbb eredményeket tévesen csupán egyetlen tényező meglétének – nevezetesen az ICRF-nek – tulajdonítsák, vizsgálat alá vették a két típusú intézményben az egymástól eltérő szociodemográfiai, környezeti és klinikai tényezők befolyását: – az IH-kba kerülő betegek jövedelme/életszínvonala lényegesen magasabb volt ($p < 0,001$); – az IH-betegeket főleg kardiológus kezelte, míg a non-IH-betegeket leginkább belgyógyász vagy általános orvos (70,2% vs. 18,1%, $p < 0,001$; 21,6% vs. 52,5%, $p < 0,001$; 5,19% vs. 29,3%, $p < 0,001$); – az IH-k lényegesen nagyobb forgalmú, nagyobb kardiológiai tapasztalattal rendelkező intézmények ($p < 0,001$); – az IH-kban minden szükséges diagnosztikus és terápiás lehetőség helyben van, míg a non-IH-kban ez az adottság hiányzik, akár 50 km-nél nagyobb távolságra kellhet a beteget vizsgálatra vagy kezelésre szállítani ($p < 0,001$); – az IH-kban, a non-IH-khoz viszonyítva, a coronarogaphiás várakozási idő (napokban mérve) lényegesen rövidebb ($p < 0,001$); – az IH-kban – a non-IH-hoz képest – az esetleges invazív revascularisatióra való várakozási idő jelentősen kevesebb ($p < 0,001$).

Amennyiben az utóbb említett szociodemográfiai, környezeti és klinikai tényezőkkel korrigálva végezték el az analitikai számításokat, az IH-betegeknek az öt éves nem-fatális kardiális történések számában megnyilvánuló előnye továbbra is fennállt (korrigált OR 0,68, 95% CI: 0,53–0,89; $p < 0,001$).

Az IH-betegeken tapasztalt tények, a hosszú távú nem fatális kardiális történések számában észlelt csökkenés valódi okának tisztázása céljából alcsoportanalízist végeztek, a területi kórházakat 4 csoportra osztották: oktató IH-ra, oktató non-IH-ra; nem oktató IH-ra és nem oktató non-IH-ra:

– mivel Ontario területén található IH-k 89,1%-a oktató státusú intézmény, és a non-IH-knak csupán 9,1%-a oktató jellegű, azért, ha a beteget IH-ba utalják, igen nagy a valószínűsége annak, hogy oktató jellegű kórházba kerül;

– az oktató IH-ból vagy az oktató non-IH-ból kibocsátott AMI-betegek közül – tapasztalat szerint – szignifikánsan többen részesülnek az „evidence-based medicine" irányelvei alapján igazoltan igen jótékony hatású gyógyszeres utókezelésben (aspirin 67% vs. 61,5%, $p < 0,001$; béta-receptor-blokkolók 48,4% vs. 39,6%, $p < 0,001$) *[Ref.: bizonyított, hogy az*

AMI-betegek kibocsátás utáni gyógyszeres kezelésében az aspirin, a béta-receptorblokkolók, a statinok a nem fatális kardiális események számát jelentősen csökkentik.];

– az oktatókórházakból hazabocsátott betegek utókezelését az első 90 napban gyakrabban végezte szívgyógyász szakorvos (33,4% vs. 19,8%, $p < 0,001$);

– az 5 év követés alatt az oktatóintézményeket elhagyó páciensek közül lényegesen több beteget látott el kardiológus;

– mind az oktató IH-ban, mind az oktató non-IH-ban kezeltekben az 5 utánkövetéses év folyamán jelentősen alacsonyabb volt a nem fatális kardiális történések száma, míg egy nem oktató IH-ban az magasabbnak bizonyult; ha a nem oktató IH-t az elemzésből kihagyták, a számítási eredmények nem változtak, vagyis: az oktató intézményekben kezelt AMI-betegek nem fatális kardiális történéseinek csökkenését azok oktató státusa magyarázza.

Összefoglalva: Az IH-kban és a non-IH-kban kezelt AMI-betegek mortalitása között nem volt szignifikáns különbség; az AMI-t követő 5 év alatt az IH-kban kezeltekben a nem fatális kardiális események száma jelentősen alacsonyabbnak bizonyult, és ennek okát a szerzők ezen egészségügyi intézmények oktató státusában látják.

[Ref.: Sajnos a tanulmányból nem derül ki, hogy mely javallatok alapján történtek a nem gyógyszeres invazív koszorúér-revascularisatiós beavatkozások, hogy az intervenciók indikációja és metodikája a vizsgált területen egységes volt-e vagy sem, hogy alkalmaztak-e – és ha igen, milyen – adjuváns gyógyszeres vagy nem gyógyszeres kiegészítő eljárást/eljárásokat. Mindezt azért is fontos lett volna megtudnunk, mert igaz ugyan, hogy igen nagy számú AMI-ban szenvedő beteg vizsgálatakor nem találtak különbséget a primer PTCA és a tPA-val végzett revascularisatio között a mortalitás szempontjából, ugyanakkor nagy forgalmú hemodinamikai laboratóriumokban a direkt PTCA-val történő mechanikus rekanalizáció hatékonyabb, és hosszú távon is jobb túlélést biztosít; a primer PTCA-val egy időben végzett elsődleges stentimplantatio a konvencionális PTCA-hoz képest csökkenti a visszatérő ischaemia, reinfarctus, a sürgős ACBG-műtétek és a fél év alatti restenosisok számát; mind a primer PTCA, mind a szekunder angioplastica sikerét tovább javítja a thrombocyta-GP-IIb/IIIa-receptor-antagonisták alkalmazása.]

Fischer Tamás dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Nincs kapcsolat a magzati szívfrekvencia és az anyai cortisonkoncentráció napi ritmusa között. Lunshof, S. és mtsai (Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Obstetrics and Gynaecology, PO Box 22700, 110 DE Amsterdam, Hollandia): Am. J. Obstet. Gynecol., 2000; *183;* 460-461.

A szerzők 26 retardált magzattal szövődött terhességből 9 gradiát kezeltek betamezonnal. A betamethason 14 mg-ját im. adták 24 órás időközzel két ízben. A plazmacortisonszintet a betamethason első injekciója előtt és a második injekció után határozták meg. A plazmacortison koncentrációjának szignifikáns napi ritmusa volt a betamethason adása előtt. Kezelés után a plazmacortisonszint 10–20-szor alacsonyabb (0,05 mmol/l) volt, és nem mutatkozott ritmicitás. A kísérleti csoport 6 magzatának alap szívműködési gyakorisága jelentős napi ritmust mutatott a betamethason adása előtt és után. A 26 normális terhességben a magzatok 3/4 részének és a 26 retardált magzat 88%-ának napi ritmusa megvolt. A szerzők véleménye szerint bár a magzati szívműködés ritmusát az anyai szervezet kezdeményezi, ezt a mechanizmust nem a mellékvese kontrollálja.

Jakobovits Atal dr.

A stresszhatás időpontja: a földrengés időpontjának hatása a stresszérzékenységre terhességben. Glynn, L. M. és mtsai (Department of Psychiatry and Human Behavior, 2501 Harbor Blvd., 7, Costa Mesa, CA 92626, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, *184,* 637-642.

A szerzők a heveny stressz hatását vizsgálták az 1994-ben Northridgeben bekövetkezett 6,8 erősségű földrengés után 281 terhesen. A vizsgálatban résztvevők átlagosan 50 mérföldre (mintegy 80 km-re) éltek a földrengés epicentrumától. A vizsgálatokat csupán azokra korlátozták, akik legalább 6 héttel a terminus előtt voltak, így végül 40 terhes maradt a vizsgálatra.

A földrengés a legsúlyosabb stresszt az 1. (3,40), kevésbé súlyosat a 2. (2,63) és legkevésbé súlyosat a 3. trimesterben (2,38) idézett elő. Szülés után a stressz hasonló (3,27) volt az 1. trimesterbelihez. A földrengés a terhesség időtartamát befolyásolta: az 1. trimesterben a terminus átlagosan a 38,06, a 2-ben a 38,69. és a 3-ban 38,99. héten, akiknek a terhessége folyamán földrengés nem volt, átlagosan a 39,50. héten következett be.

A szerzők adatai azt mutatják, hogy a stresszre adott pszichés válasz a terhesség folyamán egyre gyengül. Szerintük ez a vulnerabilitáscsökkenés az anya és magzat növekvő védelmét jelentheti a terhesség alatti kedvezőtlen behatásokkal szemben.

Jakobovits Antal dr.

A tubasterilizáció és az ovarium carcinoma rizikója BRCA1 és BRCA2 mutáció hordozókban. Narod, S. A. és mtsai (Centre for Reseaarch on Women's Health, University of Toronto, Kanada): Lancet, 2001, *357,* 1467-1469.

A BRCA1 és BRCA2 gén mutációját hordozó nők életük során magas rizikójú csoportot képeznek ovariumcarcinoma szempontjából. A BRCA1 hordozóknál 40%, a BRCA2 hordozóknál 25% életük során az ovariumcarcinoma kialakulásának kockázata. Ezen rizikó csökkentésére számos stratégiát javasolnak, így a profilaktikus oophorectomiát, oralis anticoncipiensek szedését, rendszeres szűrést ultrahangvizsgálattal és CA-125-meghatározással. Oralis anticoncipiensek szedése 50–60%-kal csökkenti a petefészekrák kialakulásának rizikóját BRCA-mutációt hordozókban. Ugyancsak a petefészekrák gyakoriságának csökkenését figyelték meg tubasterilizációt követően is, azonban nincs adat arra vonatkozóan, hogy a tubasterilizáció BRCA1, illetve BRCA2 hordozókban is mérsékli-e az ovariumcarcinoma rizikóját.

A szerzők azt kívánták vizsgálni, hogy a tubasterilizáció csökkenti-e az örökletes petefészekrák kockázatát BRCA-hordozókban. Három ország (Kanada, USA, Egyesült Királyság) 30 centrumából 2139 kitöltött kérdőívet kaptak BRCA-mutációt hordozóktól, akik közül 349 betegnek már igazolt ovariumcarcinomája volt, és az anamnézisükből az is kiderült, hogy volt-e tubasterilizációjuk a petefészekrák igazolása előtt. Kontrollként az adatbázis azon BRCA-mutációt hordozó esetei szerepeltek, akiknél még nem volt igazolható petefészekrák.

Az ovariumcarcinomás esetek közül 39 betegnél volt korábban tubasterilizáció, míg a kontrollok között 69 esetben szerepelt tubalekötés az

anamnézisben. Az esetek statisztikai analízise alapján a BRCA2-mutációt hordozók között a tubasterilizáció nem protektív hatású, de a BRCA1-mutatóit hordozók esetében, amennyiben a tubasterilizáció a 30. életév előtt történik, a 40–59 éves kor között kialakuló petefészekrák rizikója szignifikánsan csökken. Ugyancsak jelentős rizikócsökkentő hatása volt a korábban szedett anticoncipienseknek. A legerősebb rizikócsökkentő hatás a tubasterilizáció és a fogamzásgátló tabletták együttes alkalmazásától várható.

A tubalekötés protektív hatása azzal magyarázható, hogy a műtét után csökken a petefészek vérellátása, másrészt csökken a petefészek-gyulladások gyakorisága. Ismert, hogy a kismedencei gyulladások és az endometriosis is rizikótényezők a petefészekrák szempontjából.

Következtetésképpen a szerzők szerint a tubasterilizáció ajánlható a BRCA1-mutációt hordozóknak a petefészekrák rizikójának csökkentése érdekében. Az oophorectomiát 35 év alattiak ritkán vállalják a sebészi menopausa hátrányos hatásai miatt, de a gyermekvállalás befejezése után a tubasterilizáció jó átmeneti megoldás lehet önmagában vagy oralis anticoncipiensekkel együtt a későbbiekben végzett oophorectomiáig. A BRCA2 hordozók számára egyelőre nem tudnak megfelelő tanácsot adni.

Szilágyi András dr.

A vajúdó módosított testhelyzetének befolyása a magzat oxigénellátottságára – pulzoximetriás vizsgálat. Schmidt, S. és mtsai (Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Pilgrimstein 3, D-35037 Marburg, Németország): Z. Geburtsh. Neonatol., 2001, *205*, 49-53.

A vajúdó testhelyzetének befolyását a magzat oxigénellátottságára évtizedek óta vizsgálják azzal a céllal, hogy meghatározzák melyik az anyára és a magzatra nézve a legjobb. A pulzoximetria nem invazív módszer az oxigéntelítettség meghatározására. Az érzékelőt az arc tájékára helyezve folyamatosan mutatja a vér oxigéntelítettségét. A szerzők 36 először és 20 többször szülő magzatát vizsgálták. Vizsgálati feltétel volt a 4 cm tágasságú méhszáj és a magzat fejének az interspinalis vonal feletti szintje.

A szülés szempontjából kedvezőtlen elhelyezkedés a háton fekvés, ebben a csoportban gyakoribb a magzati acidosis, csökkent az Apgar-érték. Háton fekvés eseteiben az anya és magzat hemodinamikai állapota rosszabbodott. A háton fekvés módosítása javított a magzat oxigénellátottságán, a gázszállításon a lepényen keresztül. A négykézlábon állás különösen kedvező, mert tehermentesíti a nyomás alól a nagyereket, a rekeszt, és ezáltal növeli a reziduális kapacitást.

Jakobovits Antal dr.

Tényeken (bizonyítékokon alapuló orvoslás)

A cardiovascularis kockázati profil használata az egyénre szabott antihypertensiv kezelés megválasztásában. A hypertonia bizonyítékokon alapuló kezelése. Pignone, M., Multrow, C. D. (Division of General Internal Medicine of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, Ne 27599, USA): BMJ, 2001, *322*, 1164-1166.

A betegek gyógyszeres kezelése során az egyéni kockázatot minden esetben meg kell határozni ahhoz, hogy eldöntsük, kit és hogyan kezeljünk. A legfontosabb cardiovascularis rizikótényezők figyelembevétele nagyon fontos annak megállapításához, hogy a beteg által elvárt kedvező hatások a kezelés során megjelenhessenek. A hypertonia kezelésének eredményei nagyon változóak lehetnek a betegek eltérő egyéb fennálló betegségeitől függően is. Például az Alzheimer-betegség végstádiuma, krónikus légzőszervi betegségek, gyakori balesetek, vizeletinkontinencia olyan társuló nagy rizikó, amely minimálisra csökkentheti vagy semlegesítheti a hypertonia kezelésének kedvező eredményeit.

Tényezők, amelyek segítenek a kezelési prioritások kialakításában. A kezelési prioritások felállítása többszörös rizikótényezők és különböző kísérőbetegségek eseteiben nagyon nehéz. A betegek bevonásával történő kezelési stratégia megválasztása során eltérő néha bonyolult információkat kellene adni a betegnek. A felvilágosításon alapuló beleegyezés során a következő tényezőket érdemes figyelembe venni: 1. Az elvárható eredmények és kedvezőtlen események típusa, közvetlensége és nagysága. 2. A kezelés elérhetősége és költsége. 3. A beteg együttműködési képességének (compliance) megvalósíthatósága és valószínűsége. 4. Egyidejűleg fennálló egyéb betegségekből eredő konkurens kockázati tényezők. 5. Egyéb kezelésekkel való várható interakciók és végül 6. a betegek és az egészségügyi szolgáltatók eltérő preferenciái és értékelései.

Azon betegek körében, akiknél cardiovascularis betegség fennállására utaló adat nincs, a hypertonia kezelésétől kevesebb haláleset bekövetkezése, hosszabb élettartam és kevesebb halálos vagy nem halálos myocardiuminfarctus vagy stroke bekövetkezése várható. A használatban levő rizikótáblázatokból látható, hogy a kockázat csökkenése hasonló arányú az antihypertensiv és a lipidcsökkentő kezelés során, bár a salicylátok ennél kisebb értéke kisebb előnyre utal. Ez utóbbi szer alkalmazásának kedvező hatása azonban azonnal jelentkezik, míg a lipidcsökkentő kezelés kedvező hatásai évek múlva jelentkeznek, de hosszú távú, 10 évnél hosszabb időre vonatkozó elemzések nincsenek. Végezetül például a dohányzás elhagyása, mint lehetséges kedvező tényező, számos eddig nem teljesen ismert előnyökkel járhat, így a tüdőrák és a krónikus légzőszervi betegségek csökkenésével. Ismert cardiovascularis betegségek fennállása esetén nagyobb a kockázat cardiovascularis események bekövetkezésére és indokolt a hypertonia agresszív kezelése, amelyet az evidence-based hypertension irányelvei is részletesen tárgyalnak.

A kezelés prioritásai és sorrendjei. Kevés adatot találtak a szerzők a különböző kezelések szinergiájával kapcsolatban. Előnyben részesítik a nagy kockázatú betegeket, az extrém vérnyomásértékeket és a magas vérzsírértékekkel rendelkező hypertoniásokat, mint a kisebb rizikóstátusúakat. A döntési folyamat során az a kérdés, hogy mely kezdeti terápiát, milyen kombinációban alkalmazzanak. Ez több tényezőtől függ: 1. A beteg érdeke szempontjából legnagyobb várható előny típusa. 2. A beteg egyéni kockázati profilja és a kísérő egyéb betegségek fennállása, és ezek befolyásolhatósága. 3. A lehetséges kezelés potenciális előnyeinek mértéke. 4. A káros mellékhatások típusa és gyakorisága. 5. Az adott kezelés elérhetősége, komplexitása, elfogadhatósága és költségei. 6. A beteg hajlandósága arra, hogy a kezelési utasításokat betartsa. 7. Az eredmények mérésének bizonytalansági vagy bizonyossági foka

A szerzők gyakorlata, hogy ha a beteg halmozott kockázati tényezők hordozója, a fenti szempontok mellett az előnyök és kockázatok példákon való illusztrálását is elvégzi.

Amennyiben az előzetes adatok azt jelzik, hogy a relatív kockázat csökkenése az egyéni kezelés mellett független a meglevő cardiovascularis kockázati tényezőktől, az abszolút kockázat csökkentésére koncentrálnak. A nagyobb kockázatú betegek az elkövetkező 5–10 évben többet nyernek a kezeléstől, mint az alacsony kockázati csoportba tartozók. A szerzők megpróbálják a betegekkel együtt kialakítani a legmegfelelőbb kezelési módokat a meglevő kockázati tényezőkhöz.

Összefoglalás: 1. A megfelelő antihypertoniás kezelési stratégia kiválasztása csökkenti a cardiovascularis betegségek kockázatát, és javítja a betegség kimenetelét, prognózisát. 2. Az egészségügyi ellátóknak figyelembe kell venni a különböző kezelések várható előnyeit és a potenciális mellékhatásokat, és ezeket a beteggel meg kell beszélni. 3. A döntési eszközök használata segíthet a cardiovascularis kockázat csökkentésére irányuló lehetőségek közötti választásban.

Orosz István dr.

Tüdőgyógyászat

Az antituberculoticumokkal szembeni rezisztencia mértéke és terjedése. Espinal, M. A. és mtsai (Communicable Disease Control, Prevention and Eradication, World Health Organization, Ave. Appia, 1211 Geneva, Svájc): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1294-1303.

Az eddigi vizsgálatok megállapították, hogy a gyógyszerrezisztens M. tuberculosis törzsek a világon mindenütt előfordulnak. Nem tisztázták azonban a rezisztencia terjedésének irányát, időbeli változásának ütemét, valamint nem vizsgálták *elkülönítve* az antituberculoticummal még *nem* kezelt, illetve *már* kezelt betegekből származó baktériumok gyógyszerérzékenységi adatait. A szerzők standard epidemiológiai és mikrobiológiai módszerekkel vizsgálták 6 kontinens 58 országából 1996–1999-ből származó rezisztenciaértékeket.

A *frissen felfedezett betegek* között a legalább egy antituberculoticumra való rezisztencia gyakorisága átlag 10,7% (Uruguay: 1,7, Észtország: 36,9%) volt. A rezisztencia változásának trendjét azokban az országokban vizsgálták, amelyekből *legalább* 2 adat állt rendelkezésre (az 58 vizsgálati helyből 28). Az újonnan felfedezettek között az antituberculoticumra rezisztens bakteriumok prevalenciája szignifikánsan nagyobb Észtországban és Dániában (e helyekről 3 vagy több adat volt), illetve Peruban, Új-Zélandban és Németországban (2 adat volt). Szignifikáns csökkenést észleltek Barcelonában (Spanyolország) és Svájcban. Igen magas volt az antituberculoticumra rezisztens baktériumok prevalenciája a FÁK-országokban (9% vagy magasabb), de szignifikáns változás nem volt. A több szerre rezisztens M. tuberculosis (MDRMT) előfordulása átlagosan 1% volt, de igen gyakori előfordulást észleltek Észtországban és egyes kínai tartományokban.

A *már előkezelt betegek* között a legalább egy antituberculoticumra rezisztens törzsek prevalenciája nem nőtt. Statisztikailag szignifikáns csökkenést észleltek Kubában, Angliában és Walesben, Peruban, valamint a Koreai Köztársaságban. Az MDRMT előfordulásának aránya Észtországban megduplázódott.

Megállapítják, hogy az MDRMT elsősorban Kelet-Európában jelentős probléma. Ha nem történik változás, ez a magas MDRMT arány más országokat is veszélyeztethet, amit, a még nem publikált új kínai és indiai adatok már jeleznek. Az MDRMT-szal történt fertőzés esetén több a terápiás kudarc, magasabb a halálozás, nehéz és drága a kezelés. Ezért a magas MDRMT prevalenciájú országokban haladéktalanul új terápiás módszereket kell alkalmazni. Az ún. másodrendű antituberculoticumokkal a betegséget még meg lehet gyógyítani, de csak akkor, ha a kezelés egy jól felépített tbc-kontroll-program része.

Az egész világra kiterjedő vizsgálat adatai alapján megállapítják, hogy bíztató, hogy sok országban nem nőtt a MDRMT arány és Afrikában még a magas HIV prevalenciájú helyeken sem komoly probléma. Hasonlóképpen Amerikában sem jelent súlyos gondot, de Nyugat-Európa egyes területein és Ausztráliában – feltehetően a bevándorlók nagy száma miatt – igen. Sajnos Ázsia legnépesebb országaiban (Kína, India) az MDRMT jelentős probléma, ezért e helyeken a kezelési stratégiát módosítani kell.

A vizsgálat nyilvánvaló korlátai ellenére úgy gondolják, hogy az MDRMT terjedésének megelőzésére elsősorban a gyógyszerérzékeny tbc-s megbetegedések korrekt kezelése ajánlható, mivel így a betegek döntő többsége meggyógyul. Bár a gyógyulást nem lehet előre garantálni, nem szabad ún. másodrendű antituberculoticumot az első kezelési szakaszban alkalmazni, mert az antituberculoticumok *fegyelmezetlen* használata a kezelhetetlen betegségek további terjedéséhez fog vezetni.

Károlyi Alice dr.

A jobb kamra szubklinikus dysfunctiója cystás fibrosisban. Ionescu A. A. és mtsai (Univ. of Wales, Cardiff, Anglia, E-mail: fraserag @ cf.ac.uk): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, *163*, 1212.

A cor pulmonale a súlyos, tartós hypoxiával járó állapotban válik nyilvánvalóvá, de vajon az ismétlődő infekciók és azok következményei nem hagynak-e nyomot a jobb kamra működésében?

Huszonéves betegeket vizsgáltak, 21 stabil állapotú (Shwachmann-score: 82, FEV_1: 60%), 5 súlyos (score: 40, FEV_1 25%) CF-ost és 23 azonos korú egészséges személyt. A szöveti echokardiográfiát Acuson XP 10 scannerrel, 3,5/4,5 MHz transducerrel, félig fekvő helyzetben végezve a jobb karma szabad falának átlagos systolés összehúzódási sebessége 8,9, 7,7, illetve 10,8 cm/mp volt a fenti sorrend szerinti csoportokon. A tricuspidalis gyűrű sebessége is kisebb, az izovolumetriás relaxációs idő pedig megnyúlt a betegség súlyosságával arányosan, jelezve a diastolés dysfunctiót. A jobb kamra fala 25%-kal vastagabb a CF-os betegségben a kontrollokéhoz képest.

A dysfunctióra utaló echómutatók kapcsolatban állnak a gyulladásos aktivitás biokémiai jelzőivel: a C-reaktív protein szintjével, a diastolés dysfunctio mértéke az interleukin-6-szittel, a FEV_1-gyel.

A szöveti echokardiográfia (McDicken és mtsai: Ultrasound Med. Biol., 1992, *18*, 651-654.) a mérsékelt súlyosságú betegségben is jól mérhető információkat nyújt a szívizom működéséről.

Apor Péter dr.

Melyik paramétert mérjük a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegek állapotának megítélésére? Szerkesztőségi közlemény. Yusen, R. D. (Washington Univ. School of Med., USA, yusenr@msnotes.sustl.edu): Chest, 2001, *119*, 327.

A légzésfunkciók szolgálnak általában a diagnózis, a betegség súlyossága, a kezelésre adott válasz alátá-

masztására s a túlélés tartama utal a beavatkozás hatásosságára. A gyógyszeres és nem gyógyszeres beavatkozások legtöbbje azonban e mutatókon nem változtat, hanem a tünetes beteg életminőségét javítják meg. Az egészségvonatkozású életminőséget (HRQL) azonban nem szoktuk mérni.

A krónikus obstruktív tüdőbetegség vezető tünete a terhelési dyspnoe, fáradtság, alvászavar, ingerlékenység. A légzési nehézség inaktivitást, az inaktivitás dekondicionálást vált ki, ez depresszióhoz, kilátástalanság érzéséhez vezet önrontó körként. E klinikai tünetcsoporttal egyik élettani mutató – beleértve a FEV_1-et – sem korrelál.

A betegségspecifikus HRQL kérdőívek érzékenyen mutatják az adott betegségben a tünetek, panaszok változását, kis változásokat is érzékelnek, különböző betegségekben szenvedők állapotát azonban nem lehet ezekkel összevetni. Használatos a St. Georges Respiratory Questionnaire, a Chronic Respir. Q., az Oxygen Cost Diagram stb.

Általános életminőség-becslő az SF-36, a Quality of Weel Being Q., a Sickness Impact Profile. A preferenciákon alapuló HRQL kérdőívek (Quality of Weell Being Q., a Health Utility Index és az Euroquol) a beavatkozásokra adott javulást érzékenyen észlelik, alkalmasak a költség-haszon elemzésre is. Ezek felhasználására is létezik ajánlás.

A szoros korreláció hiányzik a dyspnoe, a FEV_1 és a többi élettani paraméter között, de igen alacsony a kapcsolat a HRQL-mutatók és az élettani értékek között is. Az életminőség mérése olyan mutató, amely a beteg és a kezelések hatásosságának megítélése szempontjából nagyon fontos, s ezért feltétlenül érdemes mérni!

Apor Péter dr.

Az oxigén felírhatóságának protokollja. Guyatt, G. H. és mtsai (McMaster Univ., USA, rgoldte@weastpark.org): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, *163*, 942.

A szerzők egy egyszerű kórházi, egy szimulált otthoni és egy otthoni próbát írtak le, melynek alapján eldönthető, hogy szükséges-e a beteg számára otthonában biztosítani az oxigént s ha igen, mennyit. A 74 krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő beteg (oxigénszaturáció legalább egyszer 88% alatt, a FEV_1 70% alatt) mindhárom próbát teljesítette (részben), a teszteredmények összehangzását korrelációszámítással vizsgálták.

A nyugalmi próbamérés legalább 20 percig tartó oxigéntelítettség-monitorozást jelentett. Ha 90% alatt volt vagy ez alá csökkent a telítettség, 11/perc, 85% alatt 2 liter/perc áramlású oxigént kapott a beteg, amíg a 90% feletti értéken nem stabilizálódott a $SatO_2$ értéke. A kórházi terheléses próba előtt hörgőtágítót szívott be a beteg, majd 5 perces gyaloglást kértek tőle „ahogy szokott menni" tempóban, és közben a pulzusát és az oximéteres értékeket monitorozták. Ha deszaturálódott, oxigént kapott a fentiek szerint.

A „szimulált otthoni" terheléses próba 5 méteres távolság ismételt, folyamatos megtételét jelentette 15 másodpercen át, majd 15 mp helybenjárást végzett a beteg s ez az interval jellegű terhelés ismétlődött, magnószalag diktálásra. Otthon a beteg a lehetőségek adta távolságot tette meg, 15 mp haladás, 15 mp helyben gyaloglás váltakozásával, az oximéter folyamatos kontrollja mellett. A három próba 0,74–0,79-es korrelációs együtthatót adott, a négyszer megismételt próbák eredménye még szorosabban összecsengett. A 90% feletti szaturáció eléréséhez 1–2,5 liter/perc oxigénpótlásra volt szükség.

Standardizált próba teljesítését tartják szükségesnek az oxigénhasználat előírásához.

Apor Péter dr.

A pozitron emissziós tomográfiával (PET) végzett stádiummeghatározás előre jelzi a nem kissejtes tüdőrákos (NSCLC) betegek túlélését. Dunagan, D. P. és mtsai (Section on Pulmonary and Critical Care Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157-1054, USA): Chest, 2001, *119*, 333-339.

A tüdőrák pontos diagnózisának és stádiummeghatározásának fontos szerepe van a kezelés stratégiájának tanulmányozásában és fejlesztésében, mert így lehetőség van a hosszú távú túlélés előrejelzésére. A tüdőrák stádiummeghatározási rendszerének közelmúltban végzett nemzetközi revíziója alkalmával igyekeztek a fentieknek megfelelő módosításokat végezni, de a diagnosztikus technika fejlődését nem megfelelően vették tekintetbe.

A PET egy viszonylag új, noninvazív diagnosztikus módszer, ami alkalmas a tüdőrák felfedezésére és stádium meghatározására. A vizsgálatot az USA-ban a biztosító 1998 óta finanszírozza 4 cm-nél kisebb, magasan NSCLC-ra gyanús solitaer pulmonalis góc esetében. A PET előnye, hogy a konvencionális módszerekkel ellentétben anatómiai és biológiai információt is ad.

A jelen vizsgálat célja, hogy meghatározza a PET által mutatott jelenségek jellemzőit és értékét a tüdőrák túlélésének előrejelzésében, illetve ezeket összehasonlítsa a CT által nyújtott információkkal. A munka során 152 NSCLC miatt történt mellkasi PET-vizsgálat adatait elemezték retrospektív módon. Az esetek 81%-ában fokozott 18F-fluorodeoxiglukóz-felvételt észleltek. A NSCLC felfedezésében a PET szenzitivitás 95, specificitása 67%, CT esetében pedig 100, illetve 27% volt. A malignoma kiterjedésének meghatározására a két vizsgálat pontossága azonos volt (91 és 89%). A PET által jelzett általános és nyirokcsomóstádium a patológiai vizsgálattal azonos eredményű volt és korrelált a túléléssel, míg a CT eredménye nem jelezte pontosan a várható prognózist. PET-vizsgálat esetén a téves pozitívak aránya alacsonyabb volt, mint CT estében.

Úgy vélik, hogy a PET elsősorban a súlyos kísérőbetegségben szenvedő, rossz funkcionális állapotban lévő, sebészi és/vagy egyéb invazív beavatkozás vonatkozásában nagy rizikójú, kiterjedt malignómára gyanús betegek estében indikált. A szerzők az operabilitás eldöntésére a klinikai és a szövettani adatokkal történő együttes értékelését ajánlják. A továbbiakban prospektív randomizált vizsgálat szervezését javasolják annak eldöntésére, hogy a PET eredményére (is) támaszkodó diagnosztikus algoritmus javítja-e az NSCLC prognózisát.

Károlyi Alice dr.

A súlyos asthma típusai: pontosabb elkülönítés szükséges. Ayres, J. (Birmingham Hearthlands Solihull NHS Trust, Anglis, Email: ayres@hearsol.wmids.nhs.uk): J. Roy. Soc. Med., 2001, *94*, 115.

A „súlyos" jelző jelenthet életet fenyegető rohamokat, de azt is, hogy a beteg mindennapi életét zavaró tünetek állnak fenn. A fenotípusok elkülönítése a kezelés és a prognózis szempontjából is fontos lenne. Új indikátorok jelzik a gyulladást (kilégzett NO, a köpet bioaktív anyagai), egyre többet ismerünk az asthma genetikai hátteréről: például az 5-ös kromoszóma bétaadrenerg receptor génje a 16-os helyen arg-gli párt tartalmazva éjszakai asthmára hajlamosít, míg ha itt gln-glu aminosavpár

van, az asthma enyhe. A fenotipizálás akkor jó, ha nem bonyolult mutatók révén elérhető, ha precízen mérhető, ha könnyen felismerhető.

A brittle (törékeny) asthma kifejezés az 1990-es, első brit asthmaajánlásban is szerepelt, a kaotikusan változó peak flow-jú, atópiás, pszichoszociálisan labilis, külső okkal nem magyarázottan ingadozó állapotú beteget értvén ezen. A szerző szerint legalább két altípust lehet elkülöníteni: az egyik típusú beteg legalább 40%-os ingadozású peak flow-val él a napok többségében, annak ellenére, hogy legalább 1500 mg beclametason-nyi szteroidot szív be. A másik típus jól kontrollált asthmája olykor hirtelen rosszabbodik, de ritkán életveszélyesen. Erre példa volt a barcelonai szójapor okozta „asthmajárvány".

Az első típust nagyfokú atópia, ételekkel szembeni averzió-allergia és pszichés labilitás jellemzi, s lehet, hogy nem a hörgő hiperreaktivitás az elsődleges patofiziológiai ok. Csaknem mindig szőrös házikedvenc állatka is szerepel, melyről nem hajlandó lemondani a beteg. Az ételekkel szembeni adverz reakciók is sokszor pszichológiai indíttatásúak, a családon belüli zavar jelei lehetnek. Nem ritkán egyéb mechanizmusok rontják vagy váltják ki az obstrukciót, így a hangszalag-dysfunctio. Vajon a gége túlzott válasza az elsődleges tényező, a légúti túlzott válasz (rhinitis, hörgőhyperreacticitás) részeként? Hyperventilatiót szoktak feltételezni a panasz kiváltójaként ilyen esetekben, de a valódi asthmás roham oldódó szakában természetes kompenzáció a hyperventilatio. Ha már ebben az állapotban látjuk a beteget, tévesen ítélhetjük meg a panaszát.

Nyilván más lesz a beteg sorsa, ha a rohamai kapcsán eosinophil sejtszaporulat és gyulladás vastagítja a hörgő alapmembránját és átrendeződnek a légutak. Ezt a fenotípust jó lenne felismerni. Miért nyugszik meg a kor előrehaladásával a törékeny asthma?

A fenotípusok jobb felismerése segítené a gyakorlatot.

Apor Péter dr.

Tbc-s halálozás a magasan HIV fertőzött szub-szaharai országokban. Harries, A. D. és mtsai (British High Commission, PO Box 30042 Lilongwe 3, Malavi): Lancet, 2001, *357*, 1519-1523.

Afrika szubszaharai területein a HIV- és a tbc-fertőzés prevalenciája magas. A legfejlettebb országok vezetőinek 2000. júliusi csúcstalálkozóján elhatározták, hogy a kormányok és az egészségügyi, illetve a jótékonysági szervezetek együttműködésével 2010-re a HIV-fertőzött fiatalok számát 25, a tbc-s halálozást és prevalenciát, valamint a maláriával összefüggő halálesetek számát 50%-kal kell csökkenteni. E célok megvalósítása jelentős anyagi ráfordítást és szervezést igényel. A szerzők azt kívánták megvizsgálni, hogy lehetséges-e, és ha igen, hogyan valósítható meg a tbc-s halálozás 50%-os csökkentése.

A HIV pozitív tbc-s betegek antituberculoticus kezelés alatti halálozása lényegesen nagyobb, mint a HIV negatívaké. A szubszaharai területeken a HIV pozitív gümőkóros betegek 30%-a 12 hónapon belül meghal, sőt, a mikroszkóposan negatív tbc-sek halálozása még nagyobb (súlyosabb immunszuppresszió, diagnosztikus nehézségek). A magas mortalitásnak gazdasági, kulturális, szociális és egészségügyi szervezési okai vannak.

Az első tünetek jelentkezése és a tbc felfedezése, illetve a kezelés megkezdése között – különösen a mikroszkóposan negatív és extrapulmonalis estekben – általában hosszú idő telik el. Az elmúlt évtizedben a nagy arányban HIV fertőzött országokban a tbc-s megbetegedések száma 300–400%-kal nőtt, és e nagyszámú beteg ellátására nincsenek meg a feltételek. Ebben a régióban a HIV pozitív tbc-s betegek standard kezelése isoniazid + streptomycin + thiacetazon. Az így kezeltek halálozása azonban nagyobb, mint a rifampicint *is* tartalmazó gyógyszerkombinációban részesülő betegeké. A HIV pozitívak tbc-je nemritkán gyors lefolyású, gyakran szövődhet egyéb betegségekkel, sok az antituberculoticum mellékhatás.

A diagnózis késői felállítását egészségügyi felvilágosítással, megfelelő diagnosztikus algoritmusok alkalmazásával meg lehet előzni. Az ellenőrzött terápia (DOT) megvalósítása a kezelés decentralizálásával, esetleg a hozzátartozók bevonásával, illetve intermittált, rifampicint tartalmazó kombináció alkalmazásával elérhető. Bár a HIV halálozás aktív retroviralis terápiával (HAART) csökkenthető, ezt – a bonyolult kezelés és monitorozás, valamint a magas terápiás költségek miatt – a szegény országokban nem alkalmazzák.

A mortalitás csökkentése csak jól összehangolt, multidiszciplináris munkával lehetséges. Meg kell határozni a diagnosztikus késedelem okait az egészségügyi ellátás egyes szintjein, különböző helyeken és az eltérő szociális helyzetben lévők esetében. A legproblémásabb kérdések megoldásának prioritást kell biztosítani. Ügyelni kell arra, hogy a diagnosztikus algoritmusokat a gyakorlatban megfelelően alkalmazzák. Gyorsítani kell a mikroszkóposan negatív és az extrapulmonalis tbc-s betegek felfedezését.

Javítani kell a terápiás lehetőségeket. Biztosítani kell, hogy elegendő mennyiségű rifampicin álljon rendelkezésre, és megfelelő vizsgálatok alapján módosítani kell a mikroszkóposan negatív tbc standard kezelését. Fel kell mérni, hogy milyen kiegészítő terápiára (antibiotikum, szteroid, vitamin, nyomelemek, HAART, profilaxis) és mennyi ideig van szükség, illetve meg kell szervezni, hogy az indokolt szerekhez a szegény országokban lévő alacsony szintű egészségügyi ellátás keretében is hozzájuthassanak a HIV pozitív tbc-s betegek. Jobbítani kell az egészségügy helyzetét, és az egészségügyi dolgozók profilaxisát.

Számos szervezet összefogása, jól összehangolt laboratóriumi és klinikai vizsgálatok szervezése/végrehajtása, az AIDS- és a tbc-kontrollprogram együttes megvalósítása esetén a szerzők lehetőséget látnak a kettős járvány megfékezésére.

Károlyi Alice dr.

A várható élettartam előrejelzése cystás fibrosisos gyermekekben. Aurora, P. és mtsai (Great Ormond Street Hosp., London, Anglia, Fax: 44 2078298634): Eur. Respir. J., 2000, *16*, 1056.

Az analízis 181 gyermek egyszeri vizsgálata alapján készült, a kórházba 1988 és 1998 között küldött gyermekekről, akik közül 46 kapott szív-tüdő- vagy szívtranszplantátumot, míg a többi 135-ből 92 halt meg és 43 élt 1998-ban.

Cox-arányos kockázati modellel analizálták a transzplantátumot nem kapott gyermekek paramétereit, melyekből a „legjobb jósló modell" szerint a következőket érdemes figyelembe venni: nyugalmi pulzus (az anyagcsere tükre?), a FEV_1 (szoros kapcsolatban van a vitálkapacitással és a 12 perces gyaloglásteszt alatt megtett távval), a 12 perces gyaloglásterhelés alatt mért legalacsonyabb oxigénszaturáció, a kor, a nem (a lányok esendőbbek), a szérumalbumin szintje és a hemoglobinszint (táplálтsági jelzők). A transzplantációban nem részesültek medián túlélése 1,9 év volt.

Ezek alapján a 12 éves, 30%-os FEV_1-ű, a terhelés alatt 85%-ra csökkent oxigénszaturációjú fiú esélye, hogy két éven belül meghal, 44%. Egy lányé ugyanilyen mutatókkal 66%.

A transzplantáció felajánlásának és elfogadásának megítélését segíti az ilyen adatelemzés.

Apor Péter dr.

A Mycobacterium tuberculosis átvitelének rizikója egy alacsony incidenciájú országban, magas incidenciájú területről bevándoroltak részéről. Lillebaek, T. és mtsai (Statens Seruminst., Int. Ref. Lab. for Mycobact., Copenhagen, Dánia): J. Clin. Microbiol., 2001, *39*, 855-861.

Az 5,3 milliós Dániában 1999-ben a tuberculosis incidenciája 10,1 volt a teljes lakosság vonatkozásában és 3,3 a Dániában születettek között. Az a kérdés merült fel, hogy a csökkenő incidenciatrend megfordulása menynyiben következménye a bevándorlásnak. A bevándorlók jelentős része a 80-as évek végétől kezdve Szomáliából érkezett, ahol a tuberculosis incidenciája a legmagasabbnak ismert a világon: 1168/100 000. Kétségtelen, hogy az iparosodott országokban a kedvező csökkenő trend általában megváltozott, melyet az AIDS-nek, alkoholizmusnak, a populáció egy részének marginalizálódásának stb. tulajdonítanak.

Annak megállapításában, hogy milyen eredetű a tuberculosis fertőzés, jelentős lépést jelentett a restrikciós fragmenthossz polimorfizmus meghatározása, melyet az IS 6110 inserciós elemmel végeznek. Ennek segítségével a dán és a szomáliai eredetű *M. tuberculosis* törzsek egyértelműen elválaszthatók. Ezt a technikát Dániában minden izolátumon alkalmazzák.

A vizsgálatok a szomáli bevándorlók magas incidenciáját mutatták (2000 százezrelék), de a felnőttek 90%-a, a gyermekek 25%-a már a Dániába érkezéskor fertőzött volt. Dániában elég nehéz meghatározni a szomáliaiak közötti átvitel gyakoriságát, bár az esetek 80%-ában a klinikai manifesztáció 2 éven belül bekövetkezik. Óvatos becsléssel a 391 tenyésztéssel igazolt szomáli tuberculoticus 74,9%-a még Szomáliában, esetleg menekülttáborokban fertőződött, és csak 23,3%-a acquirálta a fertőzést más szomálitól Dániában és 1,8%-uk fertőződött dán tuberculoticustól. A dán tuberculosisos betegeknek viszont csak 0,9%-a hordozott szomáliai *M. tuberculosis* genotípust. Ezek az adatok ellentétben vannak a Hollandiai adatokkal; ott a holland tuberculosis incidenciában magasabb a bevándorlók, ezen belül a szomáliak terjesztette törzsek aránya. Természetesen alapvető befolyásoló tényező egy népcsoport szociális integrációjának mértéke.

[Ref.: Ami zavaró a cikk olvasása közben, az a morbiditás és incidencia fogalmi keveredése, ami majdnem olyan gyakori, mint a mortalitás és letalitás szinonimaként történő alkalmazása. Mint ismert, a morbiditás az évi összes esetszámot jelenti évente; az incidencia fogalma, melyet krónikus jellegű megbetegedéseknél alkalmaznak, a friss esetek/100 000/év. Ezek szerint Szomáliában nyilvánvalóan az incidencia is magas, de a megadott 1168 százezrelék a morbiditás stb.

Érdemileg azonban igen fontos megállapítása a cikknek, hogy kizárja az emelkedő tuberculosisgyakoriságból azt a kényelmes álláspontot, hogy a bevándorlók felelősek a tuberculosis morbiditásának és incidenciájának emelkedéséért.]

Kétyi Iván dr.

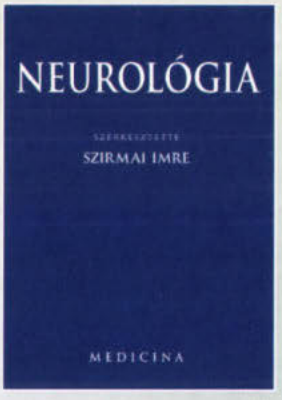
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre

A szerzők ismertetik az ép idegrendszer szerkezetét és élettani működését, majd ezek sérülésének következményeit. Ezt követően a vizsgálatok technikájáról írnak. A részletes részben a hagyományos diagnosztikai felosztás szerint ismertetik a kórképeket. A tünetek, a lokalizáció és a betegségeket kiváltó okok összefüggése alapján tárgyalják az organikus idegrendszeri betegségeket, kiegészítve a terápia leírásával. A legfontosabb neurológiai tüneteken kívül a gyakori szindrómák is helyet kaptak a könyvben.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 648 oldal
Bolti ár: 5400 Ft



MEDICINA

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2001. július 1. és július 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Lercaton filmtabletta	Berlin-Chemie	lercanipidine	10 mg	Ca-csatorna-blokkoló
Felodipine-Astra 2,5 mg ret. filmtabl	AstraZeneca	felodipinum	2,5 mg	Ca-csatorna-blokkoló
Felodipine-Astra 5 mg ret. filmtabl.	AstraZeneca	felodipinum	5 mg	Ca-csatorna-blokkoló
Felodipine-Astra 10 mg ret. filmtabl.	AstraZeneca	felodipinum	10 mg	Ca-csatorna-blokkoló
Alka-Seltzer N pezsgőtabletta	Bayer	ac. acetylsalicylicum	324 mg	fájdalomcsillapító
Metoprolol AL 50 tabletta	Aliud	metoprololum	50 mg	béta-receptor-blokkoló
Metoprolol AL 100 tabletta	Aliud	metoprololum	100 mg	béta-receptor-blokkoló
Metoprolol AL 200 retard tabletta	Aliud	metoprololum	200 mg	béta-receptor-blokkoló
Hidrokortizon-Human 100 mg por inj.-hoz	Human	hydrocortisonum	100 mg	szisztémás szteroidkész.
Hidrokortizon-Human 250 mg por inj.-hoz	Human	hydrocortisonum	250 mg	szisztémás szteroidkész.
Hidrokortizon-Human 500 mg por inj.-hoz	Human	hydrocortisonum	500 mg	szisztémás szteroidkész.
Hidrokortizon-Human 1 g por inj.-hoz	Human	hydrocortisonum	1 g	szisztémás szteroidkész.
Crixivan 100 mg kapszula	MSD	indinavirum	100 mg	vírus elleni szer
Aspirin direkt rágótabletta	Bayer	ac. acetylsalicylicum	500 mg	fájdalomcsillapító
Riselle sc. implantatum	Organon	oestradiolum	25 mg	hormonkészítmény
Canifug Cremolum 100 hüvelykúp	Wolff	clotrimazolum	100 mg	gomba elleni szer
Canifug krém	Wolff	clotrimazolum	10 mg/g	gomba elleni szer
Canifug Cremolum 100 Komb krém + hkúp	Wolff	clotrimazolum	100 mg+	gomba elleni szer
Diflazon 50 mg kapszula	Krka	fluconazolum	50 mg	szisztémás gomba elleni szer
Diflazon 100 mg kapszula	Krka	fluconazolum	100 mg	szisztémás gomba elleni szer
Diflazon 150 mg kapszula	Krka	fluconazolum	150 mg	szisztémás gomba elleni szer
Diflazon 200 mg kapszula	Krka	fluconazolum	200 mg	szisztémás gomba elleni szer

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Buspar 5 mg tabletta	Pharmavit	buspironum	5 mg	anxiolyticum
Buspar 10 mg tabletta	Pharmavit	buspironum	10 mg	anxiolyticum
Robitussin Expectorans szirup	Wyeth-Whitehall	guaphenesium	100 mg	köptető
Robitussin Antitussicum szirup	Wyeth-Whitehall	dextromethorphanum	5,86 mg	köhögéscsillapító
Robitussin Junior szirup	Wyeth-Whitehall	dextromethorphanum	2,93 mg	köhögéscsillapító
Meforal 500 mg filmtabletta	Lab. Guidotti	metforminum	500 mg	orális antidiabetikum
Meforal 850 mg filmtabletta	Lab. Guidotti	metforminum	850 mg	orális antidiabetikum
Zometa 4 mg injekció infúzióhoz	Novartis	ac. zoledronicum	4 mg	csontbetegség gyógyszere
Prostakan kapszula	Schwabe	extr. Sabalis serr.	160 mg	prostatabetegség gyógyszere
Geratam 800 mg filmtabletta	UCB	piracetamum	800 mg	nootropikum
Geratam 1200 mg filmtabletta	UCB	piracetamum	1200 mg	nootropikum
Canesten 10 mg/g krém	Bayer	clotrimazolum	10 mg/g	helyi gomba elleni szer
Canesten 10 mg/ml oldat	Bayer	clotrimazolum	10 mg/ml	helyi gomba elleni szer
Canesten 100 mg hüvelytabletta	Bayer	clotrimazolum	100 mg	nőgyógyászati gomba ellenes szer
Virlix filmtabletta	UCB	cetirizinum	10 mg	allergia elleni szer
Palpitin -PP kapszula	Pannonpharma	disopyramidum	100 mg	antiarrythmiás szer
Oekolp forte hüvelykúp	Dr. Kade	oestriolum	0,5 mg	nőgyógyászati készítmény
Oekolp hüvelykrém	Dr. Kade	oestriolum	1 mg	nőgyógyászati készítmény
Zoleptil 25 mg drazsé	Abbott	zotepinum	25mg	antipsychoticum
Zoleptil 50 mg drazsé	Abbott	zotepinum	50 mg	antipsychoticum
Zoleptil 100 mg drazsé	Abbott	zotepinum	100 mg	antipsychoticum
Metronidazol-Human 0,5% infúzió	Human	metronidazolum	0,5%	antibakteriális szer
Insulin Actrapid Hmge 100 NE/ml injekció	Novo	inzulinum	100 NE	diabetes elleni szer
Insulin Insulatard Hmge 100 NE/ml injekció	Novo	inzulinum	100 NE	diabetes elleni szer
Insulin Monotard Hmge 100 NE/ml injekció	Novo	inzulinum	100 NE	diabetes elleni szer
Insulin Ultratard Hmge 100 NE/ml injekció	Novo	inzulinum	100 NE	diabetes elleni szer
Insulin Mixtard 30 Hmge 100 NE/ml injekció	Novo	inzulinum	100 NE	diabetes elleni szer
Insulin Mixtard 50 Hmge 100 NE/ml injekció	Novo	inzulinum	100 NE	diabetes elleni szer
Nizoral 2% yellow sampon	Janssen-Cilag	ketoconazolum	2%	helyi gomba elleni szer

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné OGYI Törzskönyvező Önálló Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

A **Semmelweis Egyetem, Budapest, a Biológiai Pszichiátriai Egyesület és a Szent János Kórház** *biológiai – pszichiátriai tanfolyamot* rendez szakorvosok és szakorvos jelöltek részére.
A tanfolyam időpontja:
2001. november 21. szerda 10 órától
2001. november 22. csütörtök 8 órától
2001. november 23. péntek 8 órától
Helye: A Szent János Kórház Neuro-pszichiátriai Osztályának II. emeleti tanterme
Budapest, XII. Diósárok 1.

A **Magyar Orvosi Kamara** tisztelettel meghívja Önt a *Magyar Orvosi Kamara II. Etikai Konferenciájára.*
Időpont: *2001. november 8–9.*
Helyszín: Budapest
Fő téma: Erkölcsi dilemmák az egészségügyben
Témái:
- Új diagnosztikus és terápiás lehetőségek – a bevezetés etikai aggályai
- Hagyományos orvoslás – alternatív gyógymódok
- Korszerű gyógyszerek, eszközök – a hozzáférés problémái
- Orvos és média: tájékoztatás – etikai aggályok
- Testületi etika:

szakmai identitás – egyéni érdek szervezeti autonómia – testületi együttműködés
- Az élet és az emberi méltóság védelme: gondoskodás – önrendelkezés
  – Élő végrendelet, eutanázia
  – Idősek, fogyatékosok, pszichiátriai betegek védelme
  – Az orvosok jogai, kedvezményei
  – A beteg orvos. Az idős orvos foglalkoztatása

Részletesebb információ tudományos ügyekben: *Dr. Ulbing István*
Tel.: (26) 525-642
Technikai szervező:
New Instant Bt. *Zsárik Judit*
Tel./Fax: 212-2232
Az I. Etikai Konferencia résztvevői névre szóló értesítést kapnak.

1. Fő téma: A tudomány és technika haladása – a gyakorlati alkalmazás dilemmái

A 21. század biológiája és az orvosi etika
Venetiáner Pál akadémikus (MTA Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet)

A molekuláris genetika szakmai, etikai, jogi, társadalmi vetületei
Prof. Dr. Kosztolányi György MTA levelező tag, tanszékvezető (Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődési Intézet)

Etika és az állatok védelme
Csányi Vilmos akadémikus, tanszékvezető (ELTE Etológiai Tanszék, Budapest)

Tömegtájékoztatás és etika
Dr. Körmendy Ékes Judit, elnök (Országos Rádió és Televízió Testület, Budapest)

A média és a medicina interaktív kapcsolata
Nógrádi Tóth Erzsébet, szerkesztő (Világgazdaság), MUOSZ Egészségügyi szakosztály

Inform – etika a metakommunikációban
Prof. Dr. Naszlady Attila, főigazgató (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest)

Hagyományos orvoslás – alternatív gyógymódok
Prof. Dr. Lencz László tanszékvezető (Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet)

A modern orvosi technológia gyakorlati alkalmazásának etikai kérdései
Tóth Adél (Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Pszichiátriai Klinikai Magatartástudományi Csoport)

Az elsődleges daganatmegelőző tevékenység etikai problémái
Dr. Megyeri Vilmos fővárosi tisztiorvos (ÁNTSZ Fővárosi Intézete, Budapest)
Dr. Karácsony István főorvos (Érd Városi Rendelőintézet, Onkológiai Gondozó)

A korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségekhez való hozzájárulás etikai problémái a reumatológiában
Prof. Dr. Bálint Géza főigazgató (ORFI, Budapest)

Az orvos és a média
Dr. Oláh Vilmos ny. o. v. főorvos, MOK Etikai Kollégium alelnök (Városi Kórház, Siófok)

Őszintén az alternatív gyógyászat mai helyzetéről
Dr. Csermely Miklós szakfelügyelő főorvos (ÁNTSZ Fővárosi Intézete, Budapest)

Szekularizált etika
Dr. Sáry Gyula o. v. főorvos, MOK Etikai Kollégium tagja

2. Fő téma: Az élet az emberi méltóság védelme

Az orvosok jogai
Dr. Kereszty Éva főosztályvezető (Egészségügyi Minisztérium)

Orvosok idősödésének etikai vonatkozásai
Prof. Dr. Iván László tanszékvezető (Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar)

Az egészségügyi jog jelene és jövője Európában és Magyarországon
Dr. Kolozs Éva klinikai farmakológus, jogi szakokleveles orvos (Budapest)

A technomedicina hatása az orvos-beteg kapcsolatra
Dr. Kapocsi Erzsébet
(Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Magatartástudományi Csoport)

Nyugdíjas orvos, öreg orvos
Prof. emer. Dr. Riskó Tibor

Idős, beteg orvosok emberi méltóságának védelmében
Prof. Dr. Kiszelyné, Dr. Nagy Mária kandidátus, ny. egyetemi docens

Érdekek érvényesítésére nem képes egyének és az etika
Prof, emer Dr. Szilárd János
(Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, MOK Etikai Kollégium alelnök)
Dr. Temesvári Beáta (MJ Városi Kórház, Pszichiátriai és Addiktológiai Osztály, Szeged)

Lehetőségek és elvárások
Dr. Palkonyai Gábor o. v. főorvos MOK megyei elnök
Dr. Dömötör Gábor (Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján)

Környezet-egészségügyi ismeretterjesztés, etikai kérdések
Dr. Somosi György főorvos (ÁNTSZ, Fővárosi Repülőtéri Kirendeltség, Budapest)

3. Fő téma: Testületi etika
A testületi munka dilemmái
Dr. Gémes György polgármester (Gödöllő), országgyűlési képviselő, a Magyar Önkormányzatok Szövetsége elnöke)
Közéleti morál – választott tisztségviselők
Prof. Dr. Brooser Gábor
(Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Szemklinika)
Neveljünk konkurenciát magunknak?! Az orvosképzés etikai dilemmái
Prof. Dr. Lux László tanszékvezető (Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Biokémiai Intézet)
A globalizáció etikai kérdései
Dr. Ulbing István o. v. főorvos
(Gálfi KHT Szakkórház Belosztály, MOK Etikai Kollégium elnök, Budapest)

Meghívó
a **VII. Országos Sürgősségi Konferenciára**
Ideje: *2001. november 9-11.*
Helye: Székesfehérvár
Témák:
– Heveny ischaemiás szindrómák sürgősségi ellátása
– Stroke sürgősségi ellátása
– Gyermek- és felnőttkori sürgősségi traumatológiai ellátás és szervezése
– Reszuszcitáció
Minden érdeklődőt szeretettel várunk
Tudományos szervező: *Dr. Csingár Antal* Tel.: 26/22 535-500,
Mobil: 06/30 216-7793.
Információ:
New Instant Bt. 06/1212-2232

A Magyar Onkológusok Társasága Északkelet-magyarországi Tagozata a Pásztói Margit Kórházzal társszervezésben rendezi meg *XLIII. Onkológiai Továbbképző Tudományos ülését* a Pásztói Margit Kórházban *2001. október 19-én*, pénteken 10:00 – 15:30-ig.
Téma: Fej-nyaki rákok
Az ülés hivatalos elismerés alapján továbbképzésnek minősül, javasolt továbbképzési pont 10.
Minden érdeklődőt szívesen látunk.

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 legnagyobb gyógyszer-nagykereskedőktől rendelhetik meg. Kérjük ajánlják betegeiknek! BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
Sax Kft., Tel.: 409-3643,
e-mail: saxkft@gepaard.net

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXIV/1. A. A nagy dózis (0,4 g/kg) iv. gamma-globulin ITP-ben – és más autoimmun kórképekben is – immunmoduláns hatása révén képes remissziót előidézni. IgA-hiányban tilos adni anaphylaxiás shock veszélye miatt. Az iv. gamma-globulin-készítmények biztonságosak, nem járnak HIV-infekció kockázatával.

CXIV/2. B. A vakcina ismételt adására már nem IgM-, hanem dominálóan IgG-képződés jellemző.

CXIV/3. D. Szubakut bacterialis endocarditisben a sarcolemma és az endocardium elleni antitest az esetek 60–100%-ábanelőfordulhat.

CXIV/4. A. Szelektív IgA-hiányban gyakori az anaphylaxiás reakcióra, allergiára, autoimmun betegségre, atópiára való fogékonyság. A secretoros komponens képződése nem fokozott.

CXIV/5. A. Asthma bronchiale rohamot ritkán vált ki ételallergén.

CXIV/6. B. Atópiás dermatitisben szenvedők hajlamosak Staphylococcus és herpes infekciókra.

CXIV/7. B. A primer immunválaszban szükséges lépés, hogy a $CD4^+$ T-sejtek a macrophagokat IL-1 secretióra stimulálják.

CXIV/8. C. Alacsony titerű IgM-antitest a penicillin „nagy" antigéndeterminánsa ellen minden penicillinnel kezelt egyénben előfordulhat.

CXIV/9. D e. Sarcoidosisban a perifériás vérben a lymphocytaszám csökkenése észlelhető.

CXIV/10. B. A betegnek autoimmun hepatitise lehet, ez esetben magas a szérum-IgG-szint. A jellemző HLA nem a B27, hanem az A1, B8, illetve a DR3/DR4, továbbá nem az antimitochondrialis (AMA), hanem az antinuclearis (ANA) és simaizom elleni (SMA) autoantitestek jelenléte gyakori e kórképben. Ez a betegség nem gyógyul spontán 1–2 hónapon belül, hosszan tartó (2–3 év) immunszuppresszív kezelést igényel.

XCV. sorozat

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

CXV/1. A cryoglobulinokra érvényes állítás:
A. Nem aktiválják a complementet
B. Egészségesekben ritkán mutathatók ki
C. Ritkán észlelhetők primer biliaris cirrhosisban
D. Ritkán súlyos klinikai manifesztációval jár a jelenlétük, ilyenkor vasculitis, tapintható, fájdalmas purpurák észlelhetők
E. Ritkán fordulnak elő krónikus C hepatitisben

CXV/2. Fiatal férfi felső légúti virusinfekciót követően haematuriás és proteinuriás lett. A vesebiopia proliferatív glomerulonephritist mutat, mesangialis IgA és C3 festődéssel. Melyik állítás igaz a betegségre vonatkozóan?
A. A csökkent C3-szérumszint általános kísérőjelenség a kórképben
B. Enyhe esetekben is észlelhetők subendothelialis depozitumok
C. Corticosteroid jól befolyásolja a kórfolyamatot
D. A betegek felében 25 év után veseelégtelenség fejlődhet ki

CXV/3. A corticosteroid kezelésre érvényes, *KIVÉVE:*
A. A másnaponta adott prednisolonnak kevesebb a mellékhatása mint a folyamatosan adottnak
B. A tartós corticosteroid kezelés lymphopeniát, leukocytosist okozhat
C. Nagy dózis prednisolon csökkenti a szérumimmunglobulin szintet
D. Irreverzíbilis immunrendszeri károsodást okoz
E. Legsúlyosabbnak tartható mellékhatása az osteoporosis

CXV/4. Az interferon-kezelés indikációi, *KIVÉVE:*
A. idült B hepatitis
B. idült C hepatitis
C. myeloma multiplex
D. polycythaemia vera
E. primer sclerotizáló cholangitis

CXV/5. Az interferon-kezelés kontraindikációi, *KIVÉVE:*
A. autoimmun hepatitis
B. immunthyreoditis
C. depressio
D. krónikus C hepatitis cryoglobulinaemiával
E. kezeletlen magasvérnyomás-betegség

CXV/6. A csontvelői eredetű B-lymphocytákra érvényes állítás:
A. krónikus lymphoid leukaemiában ez a domináló sejt
B. felszínükön IgG-Fc-receptor található
C. EBV-receptor van a felszínükön
D. antigenprezentáló sejtként is funkcionálnak
E. mind igaz

CXV/7. A toxikus shock syndromára jellemző:
A. láz
B. hypotensio
C. kiütés
D. Staphylococcus aureus infekció van a háttérben
E. mind igaz

CXV/8. Primer sclerotizáló cholangitisre jellemző, *KIVÉVE:*
A. fiatal férfiakban is előfordul
B. gyakran Helicobacter pylori infekció okozza
C. gyulladásos bélbetegségekkel társul
D. neutrophil cytoplasma elleni antitest (ANCA) pozitivitással járhat
E. májtranszplantáció indikációja lehet

CXV/9. Krónikus B hepatitis vírus (HBV) infekcióra igaz állítások. *KIVÉVE:*
A. periarteritis nodosával járhat
B. a HBV elleni vakcináció biztonságos és hatékony
C. végstádiumba jutott HBV cirrhosis esetén a májtranszplantáció problémamentes
D. az interferon hatástalansága esetén van lehetőség per os adható antivirális gyógyszer alkalmazására
E. Európában az interferon kezelés a krónikus B hepatitises betegek 30–35%-ában eredményes

CXV/10. Krónikus C hepatitis vírus (HCV) infekcióra érvényes, *KIVÉVE:*
A. Jelentős ízületi panaszokkal járhat
B. cryoglobulinaemiával, vasculitissel szövődhet
C. gyorsan, de csak ritkán (1-3%-ban) vezet májcirrhosishoz
D. késői következmény hepatocellularis lehet carcinoma
E. az interferon + ribavirin kombináció hatásos terápia

A megfejtések beküldési határideje: *2001. október 15.*
A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).
A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.
A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét a következő havi második számunkban közöljük.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC)
Udvardy Miklós dr.

Kettős energiájú röntgenabsorptiometriás és kvantitatív ultrahang-osteodensitometriás vizsgálatok primer hyperparathyreosisban
Szabó Péter dr., Tóth Miklós dr., Horányi János dr., Rácz Károly dr., Gláz Edit dr., Tulassay Zsolt dr.

A humán leukocytaantigének molekuláris genetikai vizsgálata myastheniás előzmény után kialakult rheumatoid arthritisben
Varga Eszter dr., Varga Éva dr., Jáger Rita dr., Petró Ágnes dr., Gyódi Éva dr., Bálint Géza dr., Náfrádi Lilla dr., Varga László dr.

Posztoperatív depresszió nyitott szívműtétek után
Székely Andrea dr., Benkő Erzsébet dr., Varga Andrea dr., Mészáros Rozália dr.

Szívinfarktust utánzó myocarditis
Völgyi Zoltán dr., Udvardy Tibor dr., Lesó Ibolya dr., Saleh Hussam dr., Pusztay Valéria dr., Veress Gábor dr.

A fokális dystoniák tünettana, diagnosztikája és kezelése
Klivényi Péter dr., Vécsei László dr.

Kiújult petefészekrák második vonalú kemoterápiás kezelése paclitaxellel
Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr., Udvardy János dr., Pulay Tamás dr.

Saccharomyces cerevisiae elleni antitest előfordulása Crohn-betegségben
Barta Zsolt dr., Csípő István dr., Antal-Szalmás Péter dr., Sipka Sándor dr., Szabó Gábor dr., Szegedi Gyula dr.

Heredeitaer haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása
Szőts Mónika dr., Szapáry László dr., Nagy Ferenc dr., Vető Ferenc dr.

Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban
Borbély Katalin dr.

Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia)
Pár Alajos dr.

A kórbonctani vizsgálat szerepe a klinikai diagnózis igazolásában intenzív osztályos beteganyagon
Simon Judit dr., Rudas László dr., Iványi Béla dr.

Mikroorganizmusok és anyagaik, valamint immunszuppresszív gyógyszerek biológiai hatásai egérmodellben
Anderlik Piroska dr.

Congenitalis haemolyticus anaemia és akut lmphoblastos leukaemia társulása: esetismertetés
Magyarosy Edina dr., Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr.

Epilepszia funkcionális képalkotó (PET és SPECT) vizsgálata
Borbély Katalin dr.

A thrombocytatranszfúziók hatásának/hatástalanságának biológiai problémái
Nagy Sándor dr., Rácz Zoltán dr.

Retinsav hatása a citogenetikai remisszióra krónikus myeloid leukaemia interferonnal kezelt első krónikus fázisában
Egyed Miklós dr., Mihályfalvi Zita dr., Kollár Balázs dr., Rumi György dr., Keller Éva dr., Vass János dr., Fekete Sándorné

Első lépéseink a praeimplantatiós genetikai diagnosztikában: blastomerabiopsia
Fancsovits Péter, Bán Zoltán dr., Tóthné Gillán Zsuzsa, Urbancsek János dr., Papp Zoltán dr.

A közlemény sorendje nem tekinthető véglegesnek

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

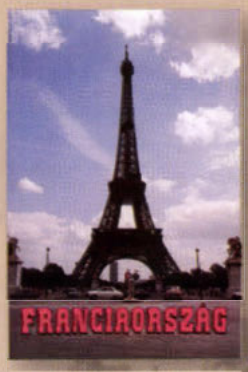
PANORÁMA

NAGYÚTIKÖNYV-SOROZATA

PANORÁMA

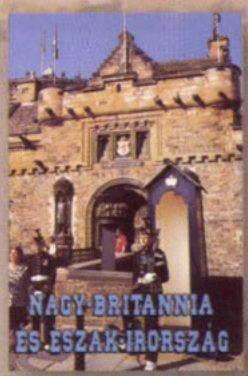
973 oldal • 3200 Ft

590 oldal • 1850 Ft



673 oldal • 2600 Ft

543 oldal • 2400 Ft



380 oldal • 2800 Ft

718 oldal • 3400 Ft

898 oldal • 2780 Ft

508 oldal • 2600 Ft

A Medicina Könyvkiadó ügyfélszolgálata:

Telefon: 302-6288, Fax: 302-6293

e-mail: medkiad@mail.matav.hu

TRI-REGOL® és TRI-REGOL® 21+7

A TRI-REGOL JÓ VÁLASZTÁS, MERT

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

TRI-REGOL 21+7 A SOKSZÍNŰ TABLETTA, MELYNEK

- ***21** drazséja mindenben megfelel a Tri-Regolnak*

Ezen felül

- *+7 hormonmentes, vastartalmú drazsé egészíti ki a ciklust.*

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

A TRI-REGOL ÉS A TRI-REGOL 21+7

- *drazsé formában,*
- *könnyen kezelhető szedési sorrendet ábrázoló csomagolásban kerül forgalomba,*
- *és gyógyszertartó tok is található a dobozban.*

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

ORVOSI HETILAP

A l a p î t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 41. szám 2001. október 14.

490 Ft

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC) 2243

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Kettős energiájú röntgenabsorptiometriás és kvantitatív ultrahang-osteodensitometriás vizsgálatok primer hyperparathyreosisban 2251

GENETIKAI TANULMÁNYOK

A humán leukocytaantigének molekuláris genetikai vizsgálata myastheniás előzmény után kialakult rheumatoid arthritisben 2255

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Posztoperatív depresszió nyitott szívműtétek után 2263

KAZUISZTIKA

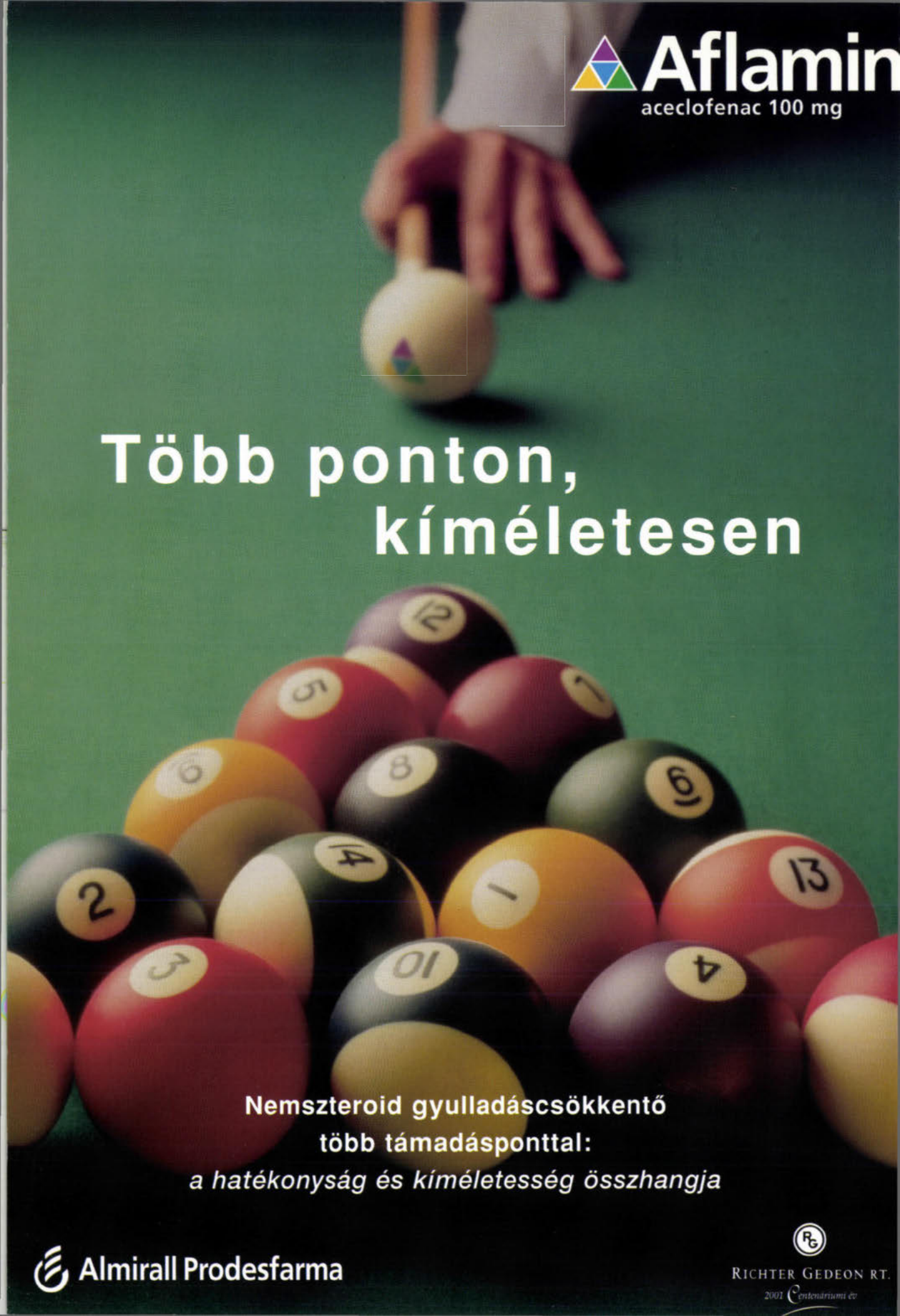
Szívinfarktust utánzó myocarditis 2267

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1088 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 41 • 2241–2288 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus


Aflamin
aceclofenac 100 mg
Több ponton,
kíméletesen
Nemszteroid gyulladáscsökkentő
több támadásponttal:
a hatékonyság és kíméletesség összhangja
Almirall Prodesfarma
RICHTER GEDEON RT.
2001 Centenáriumi év

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 41. szám – 2001. október 14.

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., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly 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., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Tanácsadó Testület • Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), 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. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál 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

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 41. szám – 2001. október 14.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 14., 2001. Volume 142. No. 41.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC)
Udvardy Miklós dr. 2243

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Kettős energiájú röntgenabsorptiometriás és kvantitatív ultrahang-osteodensitometriás vizsgálatok primer hyperparathyreosisban
Szabó Péter dr., Tóth Miklós dr., Horányi János dr., Rácz Károly dr., Gláz Edit dr., Tulassay Zsolt dr. 2251

GENETIKAI TANULMÁNYOK

A humán leukocytaantigének molekuláris genetikai vizsgálata myastheniás előzmény után kialakult rheumatoid arthritisben
Varga Eszter dr., Varga Éva dr., Jáger Rita dr., Petró Ágnes dr., Gyódi Éva dr., Bálint Géza dr., Náfrádi Lilla dr., Varga László dr. 2255

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Posztoperatív depresszió nyitott szívműtétek után
Székely Andrea dr., Benkő Erzsébet dr., Varga Andrea dr., Mészáros Rozália dr. 2263

KAZUISZTIKA

Szívinfarktust utánzó myocarditis
Völgyi Zoltán dr., Udvardy Tibor dr., Lesó Ibolya dr., Saleh Hussam dr., Pusztay Valéria dr., Veress Gábor dr. 2267

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2271

BESZÁMOLÓK 2285

HÍREK 2286

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2787

Disseminated intravascular coagulation
Udvardy, M. 2243

CLINICAL STUDIES

Dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound bone density examinations in primary hyperparathyroidism
Szabó, P., Tóth, M., Horányi, J., Rácz, K., Gláz, E., Tulassay, Zs. 2251

GENETIK STUDIES

HLA genomic tissue typing in thymectomised myasthenic patients with rheumatoid arthritis
Varga, E., Varga, É., Jáger, R., Petró, Á., Gyódi, É., Bálint, G., Náfrádi, L., Varga, L. 2255

ORIGINAL ARTICLES

Postoperative depression following open heart surgery
Székely, A., Benkő, E., Varga, A., Mészáros, R. 2263

CASE REPORTS

Myocarditis simulating myocardial infarction
Völgyi, Z., Udvardy, T., Lesó, I., Hussam, S., Pusztay, V., Veress, G. 2267

FROM THE LITERATURE 2271

CONGRESS REPORTS 2285

NEWS 2286

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC)

Udvardy Miklós dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Orvostudományi Kar
II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A disszeminált intravascularis coagulatio (DIC) mindmáig súlyos kimenetelű, rettegett tünetegyüttes, amely többféle talajon és háttérrel, viszonylag változatos klinikai megjelenéssel vénás thromboemboliát (döntően a paraneoplasiás, krónikus DIC), máskor súlyos faktorhiányos, thrombocytopeniás vérzést (például nőgyógyászati eredetű akut DIC), ill. microthromboticus circulatiós zavart, szervperfusiós elégtelenséget, necrosist (septicus formák) egyaránt eredményezhet. A patogenezis jobb megértése segít az egyes típusok, formák klinikai felismerésében, értelmezésében és a kezelés helyes megválasztásában is. Az elmúlt években a legtöbb új adat a septicus típusú DIC, többszervi elégtelenség területen vált ismertté, s ezen indikációs körben jelent meg a legtöbb újszerű terápiás ajánlás is. Az összefoglalás az általános áttekintés igénye mellett fokozott figyelmet fordít a septicus DIC patomechanizmusára, tüneteire, felismerésére és kezelésére.

Kulcsszavak: disszeminált intravascularis coagulatio, sepsis, laboratóriumi diagnosztika, terápia

Disseminated intravascular coagulation. Disseminated intravascular coagulation (DIC) remains a multifaced syndrome, which may develop with different background and aetiology into venous thromboembolism (mainly chronic, paraneoplastic DIC) or into severe bleeding, factor consumption, thrombocytopenia (i.e. gynaecological acute DIC) or may appear as microthrombotic organ hypoperfusion, organ-failure and necrosis (septic DIC variant). The understanding and consideration of pathogenetic events promotes better identification and interpretation of DIC syndrome and its categories, render more adequate diagnostics and therapy available. The vast majority of new data accumulated in the septic type of DIC, and this general review also tries to put the major emphasis on sepsis-DIC link, laboratory diagnosis and apparent new therapeutic approaches.

Key words: disseminated intravascular coagulation, septicaemia, biochemical markers, DIC therapy

Müller-Berghaus definíciója (1993) nyomán a disszeminált intravascularis coagulatio (DIC) olyan szerzett syndroma, amelynek legfőbb jellegzetessége a coagulatio intravascularis aktivációja, amelyet általában a szöveti alvadási faktor (TF) indít el, s a folyamat intravascularis fibrinképződéshez vezet (24). A processus következményes fibrinolysisfokozódást idézhet elő, ritkábban azonban a fibrinolysis gátlása is felléphet. Máskor, ritka esetben a fibrinolysis primer, bár nem teljesen izolált fokozódása indíthatja el a folyamatot.

A DIC valóban tipikus gyűjtődiagnózis, nem önálló kórkép, mindig másodlagos, valamilyen ok, alapbetegség következménye (2,7). Megjelenése ennek megfelelően nem egységes, heterogén, bár bizonyos jegyek alapján akut (szubakut, dekompenzált) és krónikus (kompenzált) formái régóta jól elkülöníthetők. Újabban, az akut és a krónikus DIC-et részben átfedő, részben mindkettőtől eltérő formaként egyre inkább jól körvonalazódik az ún. septicus DIC altípus,mely vélhetően az egyik legfontosabb entitás, részben gyakorisága s egyben viszonylag kevéssé közismert volta miatt is (7, 9, 11).

Rövidítések: ARDS = felnőttkori respirációs distressz syndroma; AT (III) = antitrombin; aPTI = aktivált parciális tromboplasztinidő; DIC = disszeminált intravascularis coagulatio; HUS = haemolyticus uraemiás syndroma; MOF = multiorgan failure, többszervi elégtelenség; TI = trombinidő; TNF = tumornecrosis faktor; TF = tissue factor, szöveti alvadási faktor; TFPI = tissue factor pathway inhibitor, TF-gátló; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura, Moschcowitz-syndroma

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A DIC patogenezise

A DIC patogenezisének számos ismert, közös, alapvető jellemzője van (16). Ilyen a trombin- és plazminaktiváció egyidejű fokozottsága az érrendszerben, intravascularisan. A trombinképződés és a plasminaemia mértéke, egymáshoz viszonyított aránya esetenként is jelentősen változhat, néha egyik vagy éppen a másik folyamat kerül előtérbe (primer fibrinolyticus DIC stb.).

A leginkább jellemző patogenetikai mozzanat a szöveti alvadási faktor (TF) aktivációja (5, 16, 20, 24, 32). A TF/FVII komplex alapállapotban az endotheliumon, monocytákon stb. inaktív állapotban van. A TF aktivációja mai felfogás szerint az élettani véralvadás egyik első meghatározó lépése, az aktív TF az FVIIa-val kapcsolódva ugyanis gyorsan aktiválja a véralvadás X-es faktorát, mely a következő lépésben a protrombint trombinná alakítja. Nagyobb szövet- vagy sejtszétesés (trauma, égés, a vér-agy gát funkció romlásával járó jelentősebb koponyasérülés, szülészeti események, tumorszétesés, kemoterápia stb.) nagymértékű intravascularis TF felszabaduláshoz és aktivációhoz vezetnek, s a TF aktiválja a koagulációs rendszert, majd következményesen a fibrinolysist is (16, 24). Az endothelium adhezív struktúrái alaphelyzetben alacsony aktivitásra hangoltak, de gyulladás, infekció, nagyobb akut endothelsérülés hatására az aktiváció fokozódik, a trombomodulin-protein C védőrendszer szerepe csökken (7, 8, 9). A gyulladásos mediátorok közül a tumornecrosis faktor, ill. az IL-6 és IL-8 szerepe látszik

meghatározó fontosságúnak (5, 9, 15). Az endothelsejtek fentebb leírt változásai ugyancsak a TF aktivációnak kedveznek. E gyulladásos folyamat játszik fontos szerepet a septicus DIC eseteiben, mely folyamat fontos iniciátora a bacterialis endotoxin (prototípus *Neiserria meningitidis*, 13). Másfelől, circulus vitiosusként a koagulációs enzimatikus folyamatok az IL-ek aktivációja révén másodlagosan fokozzák a gyulladásos mediátorok képződését, melyek tovább növelik a trombingenerációt, s ezzel mintegy perpetuálódhat a folyamat (8, 9). Az intrinsic alvadási út kontakt aktivációja, melynek alvadásélettani szerepe meglehetősen korlátozott, e folyamatban úgy válhat jelentőssé, hogy az FXII aktiválódása a kinin-kallikrein rendszert, ill. a fibrinolysist serkentheti (2, 3, 32).

Szülészeti esetekben a terhesség során a hormonális és folyadékháztartásban bekövetkező változások eleve kedvezhetnek a thromboticus folyamatok kialakulásának (3, 16). Az intrauterin elhalás, a magzatvíz-embolia s az amnion erőteljesen profibrinolyticus tulajdonságú. A szüléskori szövetsérülés, s a szerencsére ma már nagyon ritka puerperalis sepsis és gyulladás ugyancsak hajlamosít DIC-re (32). A praeeclampsia során a hypertonia, oedema mellett haemolysis, thrombocytopenia, májenzimeltérések mellett középsúlyos DIC fejlődhet ki (általában jelentős AT III csökkenéssel). A különösen súlyos eset az ismert HELLP-syndroma, mely általában jól reagál a szülésre vagy a terhesség befejezésére, míg a némiképp hasonló terhességi HUS (ekkor a DIC hiányzik vagy nagyon szerény mértékű) általában nem javul, csak plazma adására vagy apheresisre (32, 33). A DIC-hez vezető fontosabb nőgyógyászati állapotokat foglalja össze az *1. táblázat*.

1. táblázat: A DIC nőgyógyászati okai

- Amnionfolyadék-embolia
- Abruptio placentae
- Abortus a középső trimeszterben
- Septicus abortus
- Uterusruptura
- Elhalt magzat
- Toxaemia, praeeclampsia, HELLP
- Mola hydatidosa

A fokozott intravascularis coagulatio elleni természetes védekezés három pilléren nyugszik. Ezek a TFPI (tissue factor pathway inhibitor, TF-gátlás), az AT III és a protein C-trombomodulin rendszer (6). A TFPI mennyisége sepsisben, septicus DIC-ben általában csökken, a raktárak kiürülnek. Ennek – bár vannak ellentmondásos adatok – minden bizonnyal jelentőség tulajdonítható a DIC patogenezisében, de az újabb terápiás lehetőségek keresésében is (5).

Az AT III (helyesebben antitrombin: AT) heparin nélkül nagyon kevéssé hatásos, emberben a rendszer élettani aktivátora az endothelium glukózaminoglikán rendszere. Endotoxin hatásra a glukózaminoglikánok károsodhatnak, s ez a természetes antikoaguláns védő hatások csökkenését eredményezi, s ugyancsak fontos tényező lehet a septicus DIC kialakulásakor. Így került be az AT a septicus DIC kezelési ajánlásai közé (4, 9, 13, 14).

A protein C vagy ritkábban a protein S homozygota hiányállapot purpura fulminans kialakulásához vezet, és ezek a súlyos kórképek protein C vagy S pótlással jól befolyásolhatók (6, 8, 10). A különféle septicus állapotokban a protein C és S aktivitása egyaránt számottevően csökkenhet (9). Sepsisben a haemostasis szabályozása szempontjából elsődleges változás az endothelium protein C receptor bacterialis toxin és TNF általi gátlása, ill. a trombomodulin funkció romlása (7). Mindez erőteljesen gátolja a protein C aktivációt, s így a protein C hatása nagymértékben gyengül. Meningoccosus infekció, sepsis során ez az egyik legjellegzetesebb, legkomolyabb klinikai következményekkel járó eltérés. Mindezt igazolja, hogy meningococcus sepsisben közismerten drámai lefolyású septicus DIC jól kezelhető protein C koncentrátumokkal (10, 12, 15).

Az intravascularis fibrinolysis DIC-ben a klasszikus felfogás szerint a trombinképződéshez hasonlóan, s azzal együtt az átlagoshoz képest fokozott intenzitású (2, 27, 32). Az újabb, pontosabb adatok ezen régi hipotézist ebben a formában nem igazán vagy nem minden tekintetben támasztják alá, a legtöbb DIC esetben (pl. septicus formák) a fibrinolysis ugyan valóban aktívan működik, de a fibrinolysis üteme a normálistól valamelyest mégis inkább elmaradhat (32). A plazminogén antigénszint, a plazminaktivitás, a plazmin-antiplazmin komplex mennyiség változásai egyénileg is nagyban ingadoznak DIC-ben. Sepsis eseteiben a tPA antigénszint ugyan emelkedik, de vélhetően az endothelkárosodás révén a molekula funkciója ezzel egy időben romlik, ami gyakran a tPA aktivitásának globális csökkenését eredményezi (6). Egyes endotoxinok fokozhatják a PAI-1 aktivitását is. Más esetekben, például amnionembolia során a fibrinolysis fokozottsága az elsődleges meghatározó eltérés. A fibrinolysis fokozott akut promyelocytás leukaemiában is (2, 3).

A thrombophiliák mellett más örökletes tényezők is befolyásolhatják az adott személy DIC-fogékonyságát: ilyenek a természetes opszoninok örökletes „hangolása", az egyedi citokin és gyulladásos mediátor (például TNF polimorfizmus) profil (7, 8, 9).

A septicus DIC legmarkánsabb típusa a *Neiserria meningitidis* septicaemia kapcsán jelenik meg. A klasszikus, fulmináns lefolyású mellékvesekéregvérzés és – necrosis mellett bőrnecrosis, szervperfusiós zavar, microthrombosisos eltérések állnak előtérben (11, 12, 13). A kiváltó ok a fentiekben részletezett endotoxinhatásra bekövetkező komplex eltéréssorozat a protein C, endothelium, AT s a gyulladásos mediátorok vonatkozásban (7). A kép sokban emlékeztet a purpura fulminansra is, ill. a DIC és microthrombosisok többszervi elégtelenséghez (multiorgan failure, MOF) is vezetnek vagy vezethetnek (12). Számos más infektív, septicus tényező is okoz vagy okozhat hasonló vagy általában enyhébb lefolyású DIC-et. Staphylococcus sepsisben gyakori a thrombocytopenia, s valószínűleg nem minden thrombocytopenia jelent DIC-et. Így ma már nem tartható az a régebbi felfogás helyesnek, mely szerint a septicus DIC inkább csak laboratóriumi eltérés, klinikai jelentősége felfogásunk szerint döntő fontosságú az érintett betegekben (3).

2. táblázat: A DIC szempontjából fontosabb gyulladásos mediátorok és hatásaik

Mediátor	Hatás
Endotoxin, TNF, I1 (infekció)	érfal E selectin expresszió
E selectin – monocyta, macrophag kötés	TFaktiváció
P selectin/Willebrand inductio: thrombocyta adhaesio	érfal Weibel–Palade-testek
Fokozott trombingeneráció és thrombocytaaktiváció	
TNF, IL-1, endotoxin (infekció)	kiemelt gyulladásos mediátorok
Direkt hatás: TM expresszió gátlása kb. 8–16 órás hatás	
TNF + VEGF – TF-aktiváció	

3. táblázat: DIC-hez vezető fontosabb infektív ágensek, állapotok

- Gram-negatív sepsis (meningococcus, enterobacteriae, salmonella, pseudomonas)
- Gram-pozitív sepsis (pneumococcus, staphylococcus)
- Anaerob (clostridiae)
- Mycobacterium tuberculosis
- Gombák (aspergillus, histoplasma, candida)
- Vírus (masszív viraemia)
- Malária
- Sziklás-hegységi foltos láz, rickettsia, macskakaparási láz
- Toxikus shock és fulmináns postsplenectomiás infekció

A septicus DIC egy-egy esetben a septicus shock, toxicus shock kialakulási folyamatának része, ill. következménye endotoxinok, staphylococcus toxin s más mediátorok hatásának. Utóbbi esetekben a vasoactiv és toxikus hatások előbb idéznek elő általános tüneteket, szervperfusiós zavart, s csak később válik vagy válhat igazán markánssá a DIC tüneteinek megjelenése. Ekkor ez részben a romló szervperfusio következménye, s azt egyben komolyan tovább rontó tényező. A DIC megjelenése azonban akár korán, akár a folyamat későbbi periódusában a súlyos septicaemia ellátásakor nagy klinikai jelentőségű. Rendkívül fontos feladat a septicus DIC felismerése, helyes ellátása. A septicus DIC-hez vezető legfontosabb gyulladásos mediátorokat a *2. táblázat* foglalja össze, míg a *3. táblázat* a septicus DIC szempontjából kiemelt fontosságú kórokozókat ismerteti.

A septicus DIC-hez némiképp hasonló mechanizmusok és szervperfusiós eltérések jelenhetnek meg felülfertőzött, necrotizáló pancreatitisben, ritkábban azonban nagy kiterjedésű steril pancreasnecrosis mellett is (3, 16, 32). A sokszervi elégtelenséget (MOF) ekkor sajátos módon felnőttkori respirációs distressz is kísérheti (16).

Akut promyelocytás leukaemiában gyakran, ritkábban myelomonocytás leukaemiában, s néha non-Hodgkin-lymphomában is kialakulhat DIC (3, 16). A prototípus a promyelocytás leukaemia, ekkor a kóros sejtekben nagy mennyiségű TF és fibrinolyticus anyag tárolódik. Ez maga is DIC kialakulásához vezet, de még súlyosabb a helyzet, ha sejtszétesés következik be a(z indukciós) kemoterápia hatására (32). A helyes eljárás transz-retinolsav adása, így a sejtek beérnek, a DIC-et előidéző enzimek eközben lebomlanak (4). DIC-szerű képet súlyosabb haemolysis, tumorlysis syndroma, de paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria is előidézhet (16).

A szolid tumorok többsége krónikus DIC-et okoz (24). A klasszikus példa a pancreastumor mellett kialakuló migráló thrombophlebitis, esetleg vénás thrombosis, tüdőembolia (Trousseau-syndroma). A paraneoplasiás thrombosiskészség-fokozódás, amely a tumoros betegek halálozásának egyik legfontosabb és leggyakoribb közvetlen kiváltó oka, legtöbbször krónikus DIC talaján alakul ki (3, 24, 31). Prostatacarcinomában, nyáktermelő tumorokban s ritkán más daganatokban akut DIC is felléphet (16). A *4. táblázat* a malignus tumorok DIC-et kiváltó tulajdonságaiból ragadja ki a fontosabbakat, az *5. táblázat* pedig a fontosabb paraneoplasiás DIC társulásokat rendszerezi.

4. táblázat: A tumorsejtek thrombogen tulajdonságai

- Carcinoma – fokozott TF/FVII expresszió
- Lokális fibrinburok – azonban véd a tumorterjedés ellen
- Angiogeneticus hatások
- Cancer procoagulant, carcinoma koaguláns fehérje termelése, expressziója
- Cisztein proteáz FX aktiváció
- Mucin FV, FX aktiváció
- Fokozott PAI-1 szekréció
- AML, M3, a kóros promyelocytákban tárolt és felszabaduló nagy mennyiségű prokoaguláns és profibrinolyticus fehérje

5. táblázat DIC–hez vezető fontosabb paraneoplasiás állapotok

- Adenocarcinoma (sigillocellularis, pl. gyomor) – krónikus, esetleg akut DIC
- Prostatacarcinoma – akut DIC
- Lymphoma – akut és krónikus DIC
- AML M3 (M4), CML (thrombogen) – akut DIC
- ALL – vegyes DIC-típusok
- Pancreas, Trousseau-syndroma – thrombophlebitis migrans

Az éranomáliák közül régóta ismert az óriás haemangioma (Kasabach–Merritt-syndroma) és a DIC kapcsolata, bár ennek jelentősége a betegség valójában ritka volta miatt ismertségéhez képest nem túl nagy. Annál gyakrabban közlik újabban a DIC kialakulását nagyobb méretű, főként hasi lokalizációjú aortaaneurysmák esetében (18).

Akut, faktor- és thrombocytaconsumptiós DIC ritkán úgy is kialakulhat, ha valamilyen nagy kiterjedésű vénás thromboemboliás folyamat szélsőségesen nagy alvadásaktív fehérje- és vérlemezke-felhasználást eredményez (20). Ez a forma vélhetően ritkábban jelenik meg a fenti mechanizmussal, mint azt korábban gondoltuk. A paraneoplasiás, krónikus, thromboticus DIC-nél figyelhető meg leginkább ez a sajátos átmenet, azaz a krónikus, kompenzált DIC dekompenzálódása.

A krónikus májbetegségek egy részében a DIC laboratóriumi jelei megjelenhetnek komolyabb klinikai következmény nélkül is (1). A májbetegségekben a pro- és antikoaguláns fehérjék szintézise, katabolizmusa sokrétűen károsodhat, módosulhat (34), s ez a haemostasis megváltozott, DIC-re emlékeztető állapotát eredményezheti. Ugyanakkor e megváltozott vagy másféle haemostaticus egyensúly viszonylag kevés vérzéses jelenséget eredményez. Máskor a DIC valódi klinikai entitásként is megjelenhet májelégtelenségben, májátültetéskor stb. A vérzés és thrombosis egyidejű jelenléte amúgysem ritka májbetegségben (például vena hepatica thrombosis és varixvérzés). A további ritkább okok: toxikus shock, lenta sepsis, amyloidosis, Kawasaki-betegség stb. (25, 32).

Az iatrogen DIC szerencsére nagyon ritka, bár súlyos akut coagulopathiaként jelenik meg. Legközismertebb formája az inkompatibilis vér adása után fellépő, ekkor az akut DIC és a haemolyticus uraemiás syndroma klinikai jelei egyaránt megjelenhetnek (16, 20). DIC-et okozhat a peritoneovenosus shunt beültetése és a cardiopulmonalis bypass műtét alkalmazása is.

Moschcowitz-syndromában (thromboticus thrombocytopeniás purpura) általában nem jelenik meg DIC, haemolyticus uraemiás syndromában enyhe DIC-re utaló eltérések is lehetnek, ezek azonban csak ritkán igényelnek specifikus teendőket (33).

Idiopathiás DIC nem létezik, legfeljebb kiváltó okát nem ismerjük!

A DIC klinikai formái

A DIC klinikai megjelenése alapján két hagyományos, klasszikus kategóriába sorolható.

Az *akut DIC* drámai vérzésekkel és vérzékenységgel, nagy halálozással, faktorszintcsökkenéssel, thrombocytopeniával járó állapot. Károsodhat a szervperfusio is.

A *krónikus DIC* többnyire tumort kísérően lép fel, csekély mértékben fokozott az intravascularis coagulatio, a klinikai kép előterében a vénás thromboembolia (ritkábban artériás is lehet) áll (2, 31). A PI, aPTI inkább rövidült, a thrombocytaszám normális.

A *septicus DIC* egyre markánsabban körülírható olyan entitás, mely klinikai megjelenésében az akut DIC-hez áll közelebb. A korábbi hittel ellentétben nem csak jelentőség nélküli laboratóriumi eltérés, hanem súlyos, beavatkozást igénylő állapot (22, 23). A *septicus DIC* klinikumának előterében a microcirculatio, szerv-, ill. végtag- (bőr-) perfusio zavara áll, némiképp a purpura fulminansra emlékeztető módon (28). A microcirculatio zavara többszervi elégtelenséghez (MOF), ritkán respirációs distressz syndromához vezet (12). A súlyosabb általános vérzékenység, a faktorhiányt tükröző leletek sokszor késve jelennek meg a szervperfusiós zavarokhoz képest, de a thrombocytopenia egyszerűen megállapítható korai, s egyben prognosztikus jel (17, 19).

Az akut, a krónikus és a septicus DIC elkülönítését a *6. táblázat* összegzi.

A DIC tünetei, diagnosztikája

A DIC rendkívül heterogén tünetcsoport, tünettana és laboratóriumi diagnosztikája nagyban eltér attól függően, hogy milyen háttér, és melyik patomechanizmus érvényesül (24, 25).

1. Krónikus DC.: A klinikai kép fokozott thrombosiskészségként jelenik meg. Döntően vénás thromboemboliás események (esetleg migráló thrombophlebitis) ismétlődése várható, jóval ritkábban ezekhez társulva vagy önállóan artériás thromboticus occlusiv események is felléphetnek (20, 31). Az ok az esetek döntő többségében malignus tumor, általában carcinoma (pancreas, gyomor, bél, tüdő stb.). A malignus tumor általános klinikai jelei általában a DIC megjelenésekor többnyire elég határozottak, bár az is előfordul, hogy a krónikus DIC felismerése kapcsán keressük és találjuk meg a daganatos alapbetegséget.

A laboratóriumi jelek krónikus DIC-ben tipikusan hypercoagulobilitasra jellemzőek (27). A PI, aPTI normális vagy megrövidült, a thrombocytaszám normális. A fibrinogénszint lehet normális, emelkedett, ill. ha a fibrinolysis is fokozott, úgy mérsékelt súlyosságú hypofibrinogenaemia is kialakulhat (35). A ritkábban vizsgált paraméterek közül a protrombinfragment 1 és 2 pozitív, a trombingeneráció (keringő trombin-antitrombin komplex stb.) fokozott. Fontos, egyszerű teszt, bár eredménye természetesen nem specifikus, a D-dimer szintjének emelkedése (3, 36). A vérkenetben deformált vörösvérsejtek, ún. fragmentocyták láthatók.

6. táblázat: Akut és krónikus, valamint septicus DIC

	Krónikus	Akut	Septicus
Ok	paraneoplasiás	sepsis, trauma, nőgyógy.	meningococcus, egyéb infekciók
Tünet	VTE, thrombosis	vérzés, drámai	microcirculatio, szervperfusio
Jellegzetesség	foly. TF/plazminaktiváció – kompenzált	dekompenzált, faktorconsumptio	microthrombosis, endothelkárosodás
Thrombocyta szám	jó	thrombocytopenia	thrombocytopenia
Fragmentocyta	+	+	+
aPTI, TI, PI	normális vagy rövidült	megnyúlt	mérsékelten megnyúlt
Egyéb		hypofibrinogenaemia	

2. Akut DIC: Előtérben áll a drámai mértékű vérzékenység. Ez érinti a bőrt, nyálkahártyát, lágyrészeket, de okozhat központi idegrendszeri vérzést is. Gyakran haematuria vagy tápcsatornai vérzés is fellép (2, 16, 32). A vérzéses tünetek hirtelen kezdődnek, nagyon súlyosak lehetnek. Műtét közbeni DIC esetén diffúz parenchymavérzés indul meg. A bőrön haematoma (faktorhiány) és purpura (thrombocyta-, vascularis laesio) jelei egyaránt megfigyelhetők (3). Jellegzetes tünet, hogy a pár nappal korábbi punctiók, szúrások, injekciók stb. helyén spontán, akár jelentős vérzések indulhatnak meg.

Az akut DIC része lehet szervperfusio-zavar, shock, többszervi elégtelenség (MOF) is (12, 13).

A laboratóriumi eltérések is jellegzetesek, riasztóan súlyosak. A thrombocytaszám nagyon alacsony (22). A PI, aPTI, TI jelentősen megnyúlt. A D-dimerteszt, fibrindegradatiós próba pozitív. Sok fragmentocyta észlelhető. A fibrinogénszint gyakran 1 g/l alatti, bár a fibrinogénmérés eredménye akut DIC-ben nem megbízható, a fibrindegradatiós termékek egy részét ugyanis a rutin módszerek többsége fibrinogénként érzékelheti (3). Az AT aktivitás hatvan százalék alá csökken (36). Történeti érdekességű, de didaktikus az alvadékmegfigyelési próba. Ekkor a beteg és egy egészséges kontroll vérét üvegcsőben 37 °C-os termosztátba tesszük. Az akut DIC-es beteg vére csak nagy késéssel alvad meg, az alvadék lágy, kocsonyás, kis méretű, s gyorsan fel is oldódhat. A dominánsan fibrinolyticus DIC esetében a hypofibrinogenaemia különösen súlyos.

3. Septicus DIC: Sajátságos, gyakran nehezebben felismerhető tünetegyüttes, amely megjelenésében és lefolyásában az akut DIC-hez áll közelebb (23). A klinikai lefolyás spektruma a kiváltó októl függően rendkívül széles. Tünetszegény, szinte csak laboratóriumi eltérések képezik az egyik (szerencsére talán gyakoribb) végletet, míg a másik a *Neisseria meningitidis* sepsis kapcsán fulmináns súlyosságú szervperfusiós károsodás és vérzés (7, 8, 9, 17, 18): purpura fulminans, csaknem mindig fatális kimenetelű mellékvesekéreg-necrosis és shock, máskor súlyos többszervi elégtelenség (multiorgan failure, MF). A DIC az esetek egy részében a septikaemia lefolyása során hamar megjelenik, s nagy része van a szervperfusiós zavar kialakulásában, máskor a sepsis okozta keringési zavara, vascularis károsodáshoz később csatlakozik. Jellegzetes a hypotonia, shock, szervi hypoperfusio, csökkenő oxigénsaturatio, romló vesefunkció (13). Dyspnoe, zavartság, súlyos akrocyanosis a jellemző tünetek (3, 35). Ekkor a thrombocytopenia általában már jelentős mértékű. Staphylococcus sepsisben a thrombocytopenia azonban korai, de nagy prognosztikai jelentőségű eltérés.

A háttérben az endotoxin és a gyulladásos mediátorok által kiváltott diffúz microthrombosis áll (11). Ebben az időszakban még a faktorconsumptiós, klasszikus akut DIC képe, s az erre jellemző laboratóriumi eltérések hiányozhatnak, vagy nem markánsak, sokszor időben csak jóval később jelennek meg a klasszikus akut DIC-re jellemező laboratóriumi eltérések (11). Fontos azonban az AT III és a protein C aktivitásának drámai csökkenése.

A *DIC differenciáldiagnosztikájában* a TTP-HUS komplex, a heparin által okozott thrombocytopenia, a lupus antikoaguláns súlyosabb esetei, a májelégtelenség elkülönítése jelenthet többnyire egyszerű (34), néha azonban nehezebb feladatot. A praeeclampsia súlyos formája (HELLP-syndroma) és a terhesség harmadik trimeszterében fellépő HUS elkülönítése néha komoly nehézséget okozhat (33). Segíthet az elkülönítésben az alábbi néhány tényező:

- a TTP, HUS, HELLP-syndroma haemolyticus icterussal, magas LDH-értékkel jellemezhető,
- TTP-ben jelentős zavartság, központi idegrendszeri tünetek vannak,
- májelégtelenségben a direkt bilirubin szaporulata, hypalbuminaemia, portalis hypertonia jelei észlelhetők,
- lupus antikoaguláns jelenségnél megnyúlt aPTI, thrombocytopenia, fokozott thrombosiskészség, az aPTI normális plazmával típusos esetben nem korrigálható,
- heparin thrombocytopeniában heparin-thrombocyta-4 faktor ELISA, aggregometria (heparin okozta thrombocytaaggregatio jelensége).

DIC-kel járó fontosabb klinikai helyzetek, tünetcsoportok

Infekció. Tipikus következmény a septicus DIC. A prototípus a már többször említett meningoccus sepsis (fulminans Neisseria meningitidis fertőzés). Microthrombosis, súlyos szervperfusiós zavar, végtaggangraena, purpura fulminans szerű kép, MOF, s ritkán ARDS lehet az előtérben (l. fent, 9, 15, 17, 32). Más fertőzések, Gram-negatív sepsis, staphylococcus-septicaemia, masszív rickettsia- (sziklás-hegységi foltos láz) fertőzés a fontosabb okok (25).

Az *akut leukaemia*, s főként annak promyelocytás formája (M3), s ritkán egyéb formái (például M4) súlyos akut DIC-et okozhatnak. A promyelocytaszerű blastok ilyenkor igen nagy mennyiségű prokoagulánst, profibrinolyticus anyagokat tartalmaznak. A thrombocytopenia jelentős mértékű, a vérzés rendkívül súlyos. A cytostaticus kezelés okozta cytolysis ilyenkor a coagulopathia gyors romlását idézheti elő (3, 24). Helyes, s a DIC is javul, ha a kezelés retinolsavval kezdődik, mert így a sejtek érése megindul, s így haemostaticus anyagaik eközben elveszítik aktivitásukat. Ritkán a non-Hodgkin-lymphomát kísérheti akut vagy krónikus DIC (3).

Vascularis syndromák. Néhány éranomália esetében akut, consumptiós mechanizmusú DIC léphet fel. Ilyen a ritkán látott óriáshaemangioma (Kasabach–Merritt-syndroma), az aortaaneurysma, a multiplex teleangiectasia (24, 26).

Carcinoma, szolid tumorok. Tipikus a paraneoplasiás vénás thromboembolia, azaz a krónikus DIC. Ritkábban akut DIC is kialakulhat, melynek jellegzetes példái a prostatacarcinoma, a nyáktermelő gyomorrák, pancreascarcinoma stb.

Primer fibrinolysis-fokozódással járó DIC alakulhat ki néhány szülészeti eredetű esetben, az akut leukaemia promyelocytás típusában (M3), prostatacarcinomában, cardiopulmonalis bypassműtét során, májtransplantáció kapcsán. A domináns hyperfibrinolysis ellenére ezen formákban is fokozott a trombingeneráció (27).

Szerzett, felnőttkori respirációs distressz (ARDS). A DIC okozhat ARDS-t, leginkább akut pancreasnecrosishoz, ritkábban súlyos sepsishez társulva. Lehet azonban fordítva is: a fibrindepositio olykor csak a tüdőben folyik (egyéb ok miatt, pl. pancreatitis), s ez idővel szisztémás intravascularis coagulatióhoz vezet (9, 16, 32).

Szülészeti DIC. Mindig kényes helyzetet jelent. Jellemző az akut DIC, nemegyszer a klasszikus faktorconsumptio, ill. bizonyos esetekben fibrinolysisdominancia észlelhető (3). Az amnion, a placenta TF-ban gazdag, profibrinolyticus tulajdonságú. A fontosabb DIC-hez vezető események a magzatvízembolia, halott magzat, placentaabruptio. DIC kísérheti a praeeclampsiát, s annak különösen súlyos formáját, a HELLP-syndromát. A peripuerperalis sepsis enyhébb, consumptiós típusú akut DIC kialakulásához vezethet (3, 35).

Laboratóriumi DIC-en azt a kórállapotot értjük, melyben a(z akut) DIC-re utaló laboratóriumi eltérések vagy azok egy része jól dokumentálható, de jellegzetes klinikai tünet nincs (35). A hagyományos felfogás szerint ekkor nincs különösebb teendő, ma azonban tudjuk, hogy az ilyen esetek jó része septicus DIC, mely gyanú esetén a szervperfusio javítása már ekkor feltétlenül szükséges.

A *consumptiós akut DIC* a klasszikus felfogás értelmében úgy alakul ki, hogy egy masszív, nagy tömegű thrombosisos folyamat kapcsán a coagulatiós fehérjék, vérlemezkék nagy része felhasználódik a thromboticus folyamatban, ami végső soron thrombocytopeniát és faktorhiányt eredményez (2, 16, 20). Az effajta consumptiós mechanizmus valójában meglehetősen ritka jelenségnek tartható (2, 3).

A DIC prognózisa és kezelése

A súlyos akut DIC mortalitása ma is rendkívül nagy, elérheti a 80%-ot, főleg az általában súlyos alapbetegségből adódóan (21). A krónikus DIC ugyan kevéssé látványos esemény, mégis tudnunk kell, hogy a vénás thromboembolia képezi a szolid tumoros betegek közvetlen halálokát az esetek több, mint felében (21). A DIC minden esete különbözik, az általános ajánlások fontosak, de mindig fokozottan szükség van az egyedi helyzet megítélésre, mérlegelésre, az ellátó team tapasztalatára. A fentiek, s a syndroma heterogenitása, variabilitása, drámai jellege miatt valószínűleg a DIC az egyik olyan terület, amelyben nehezen lesznek megállapíthatók bizonyítékokon nyugvó kezelési irányvonalak, protokollok.

A DIC helyes és eredményes kezelésének fontos feltétele minden beteg esetében a DIC-syndroma korszerű értelmezése, besorolása, patomechanizmusának ismerete, mert ez adja meg a legfontosabb információkat az alapvető fontosságú oki kezelés pontos megállapításához (4, 16, 21).

A kezelés alapelvei:

1. Legyen lehetőleg oki kezelés, pl. a szükséges műtét elvégzése, a nőgyógyászati ok megszüntetése, szülés, az akut promyelocytás leukaemia retinolsav kezelése, a sepsis ellátása stb.

2. Törekedjünk jó perifériás keringésre, a jó volumenre (a hypovolaemia különösen veszélyes) és oxygenisatióra. A keringés folyamatos monitorozása, intenzív észlelési körülmények biztosítása szervperfusiós zavarral járó DIC esetében elengedhetetlen. A pulzoximetria folyamatos alkalmazása rendkívül fontos, az így mért oxigénsaturatiót 90% fölött kell tartani, ez jól jelzi a szöveti microperfusio viszonyait, ill. az oxygenisatio kielégítő voltát. A hypotoniás, hypovolaemiás DIC-es betegnek sem szabad dopamint, dobutamint vagy más pressorokat adni, ezek ugyanis rontják a microcirculatiót. Mindezen tényezők elsődleges fontosságúak a septicus DIC hatékony ellátásában (4).

3. A MOF tünetek felbukkanása esetén gyors korrekciós törekvések: például corticosteroid mellékvesekéreg-necrosisban, megfelelő kezelés ARDS-ben, stb.

4. Alvadási faktor, thrombocytapótlás önmagában tovább ronthatja a tüneteket, ezért kis dózisú heparin egyidejű adását feltétlen meg kell fontolni. Az önmagában adott faktor vagy thrombocyta szubsztrát lehet a DIC-hez, mintegy olaj a tűzre, amely fenntartja vagy épp fokozhatja a folyamatot (4, 21).

5. Heparin vagy más antikoaguláns önmagában történő adása akut DIC-ben hiba, kerülendő (talán a halott magzat okozta DIC ritka eseteinek kivételével, ha a magzat világrahozatala rövidesen megtörténik), elsősorban a vérzés veszélye miatt. A heparin megállíthatja a DIC folyamatát, de a biztonság azt kívánja, hogy plazma adásával kombináltan történjék (4, 21).

6. Az *antitrombin és protein C pótlás* (utóbbi kivitele, adhatósága nem megoldott) septicus DIC-ben különösen fontos lehet (6, 13, 14, 28).

7. A szisztémás *fibrinolysisgátlók* rutinszerűen nem ajánlhatók, lokálisan adhatók, ha ok van alkalmazásukra (pl. tápcsatorna, húgyhólyag vérzése). A nagyon súlyos szervperfusiós zavarban ultimum refugiumként thrombolyicum adásával próba tehető.

A DIC egyes fontosabb típusainak kezelése

Krónikus DIC-ben alapvető fontosságú a többnyire paraneoplasiás eredetű, ismétlődésre hajlamos, visszatérő vénás thromboemboliás események kezelése (2, 3, 4). A thromboembolia antikoaguláns gyógyszeres kezelése nem különbözik a más eredetű thrombosisok ellátásától, a heparinkészítmények standard, néha magasabb dózisa szükséges. Mivel a tumorok vérzésre is hajlamosak, az antikoaguláns kezelés fokozott elővigyázatosságot igényel. A recidívahajlam miatt a tartós antikoaguláns profilaxis al-

kalmazása indokolt, erre a kumarinok többnyire alkalmasak, de néha heparin (LMWH) is szükséges lehet (21). Az oki kezelés olyan formája, amely teljes tumorresectiót eredményez ritkán kecsegtet sikerrel, a krónikus DIC ugyanis inkább az előrehaladott, nagyobb sejtszéteséssel járó tumorokat kíséri. A cytolysis rontja a DIC-et (esetleg akuttá, dekompenzálttá is válhat), így cytostaticus kezelés csak a krónikus DIC konszolidálása után, gondos antikoaguláns profilaxis mellett végezhető (21).

Akut DIC-ben a kezelés akkor igazán sikeres, ha oki kezelést tudunk alkalmazni. Így valóban elsődleges a szülészeti esetekben a kiváltó esemény korrekciója: például a szülés, a gestosisos terhesség befejezése, a placentaabruptio ellátása stb. (4). Ugyancsak látványos eredményhez vezet retinolsavszármazék adása akut promyelocytás leukaemia okozta akut DIC-ben (2, 27). Pancreas- vagy más szöveti necrosisban (például égés, trauma) fontos lehet a necroticus szövetek eltávolítása. Septicus DIC-ben (lásd később) a sepsis hatékony antibakteriális kezelése elengedhetetlen fontosságú (21).

Súlyos faktorhiányos vérzés vagy thrombocytopenia miatt akut DIC-ben a fenntartó ok megszűntetéséig faktor-, ill. sejtpótlásra kényszerülhetünk. A humorális alvadási faktorok pótlására átlagos esetekben (indikáció: ha az INR 1,5 feletti) a friss fagyasztott plazma megfelel (a tünetek súlyosságától függően 10–20 ml/kg). Thrombocytapótlás a 10–20 000/µl alatti vérlemezkeszám mellett fellépő komolyabb vagy veszélyes thrombocytopeniás vérzés esetén lehet indokolt. Ha a fibrinogénszint nagyon alacsony, úgy a plazma helyett vagy inkább mellett, cryopraecipitatumot kellene adnunk, de hazánkban e készítményt jelenleg nem forgalmazzák (bár újbóli előállítására van bizonyos esély). *Protrombin komplex koncentrátum adása DIC-ben szigorúan tilos,* csaknem mindig rontja az alapfolyamatot. A faktor- vagy thrombocytapótlás ugyan javítja a vérzést, de rontja a DIC alapfolyamatát (l. fent, irányelvek), így adásukat kis dózis heparinnal (5–7 E/kg/óra Na-heparin infúzió) tanácsos, ill. kell kiegészíteni (2, 4, 11, 20).

Akut DIC-ben a heparinnal végzett antikoaguláns kezelés önmagában ritkán elégséges a fokozott trombingeneráció megállítására, a patomechanizmus circulus vitiosusának áttörésére. A heparin monoterápia elfogadhatatlanul nagy vérzésveszéllyel jár, ezért alkalmazása mindenképp kerülendő. Kivétel a halott magzat okozta DIC, a magzat világrahozataláig, ha arra rövid időn belül sor kerülhet. Ha az oki kezelés nem vagy nem kellő hatékonysággal biztosítható, úgy a kombinált plazma-heparin kezelés lehet indokolt. A dózis ekkor is kb. 5–7 E/kg/óra Na-heparin infúzióban. Egyre több adat van arra, hogy DIC-ben a Na-heparin helyett ugyancsak kis dózisban LMWH készítmények is adhatók. A hirudin előnyei DIC-ben nem bizonyíthatók. A DIC-hez társuló ARDS heparin kezelése kevés sikert ígér (17, 21).

Antitrombin pótlás akkor indokolt, ha az aktivitás 60% alá esik. Ekkor 2–3000 E infúziója, vagy a testsúlykg × (100–AT mért %) képlet alapján határozható meg pontosan a dózis. Az antitrombin pótlás különösen fontos septicus DIC-ben (13). A céltartomány 80–100%. Az antitrombin infúzió idején akut DIC-ben helyesebb a heparin adását kerülni (16).

Septicus DIC-ben a sepsis komplex kezelése, pl. tályog feltárása és kiürítése, ill. hatékony antimikrobás kezelés ugyancsak elsődleges fontosságú. A DIC/microthrombosisos eredetű szervperfusio-zavar klinikai képe áll gyakran előtérben. A DIC kezelésének súlypontjai is ekként módosulnak (4, 7). Septicus DIC-ben döntő a perifériás keringés, volumen, oxigénsaturatio monitorozása és korrekciója (lásd irányelvek rész, ill. 21). Az oki kezelés része lehet a toxikus mediátorok eltávolítása (például apheresis, lásd később). A mediátorok semlegesítése (pentoxyhyllin, IgM-adás) általában elkésett.

A meningococcus sepsis okozta DIC különösen súlyos szervperfusiós zavart okozhat: mellékvesekéreg-necrosis, felnőttkori purpura fulminans, végtagvesztést okozó gangraena stb. Ezen esetek kezelésében különösen fontos az antitrombin pótlás (részleteket lásd akut DIC-nél), s a jelentős protein C deficit miatt nagyon hasznos lenne a protein C koncentrátum adása (10 E/kg), de a készítmény forgalmazását átmenetileg betiltották (lokális thrombosis, 10, 28). Protein C készítmény hiányában a nagyobb adag plazma is segíthet valamelyest.

Az önmagában adott heparin általában hatástalan septicus DIC-ben. A septicus esetekben a heparin alkalmazása az akut DIC-nél leírt plazma-heparin kombinált adásmód alapján történhet.

Egyéb, ill. újabb szerek a DIC kezelésében

Néhány kiegészítő kezelési mód vagy experimentális lehetőség rövid felsorolásként foglalható össze az alábbiakban:

- proteázinhibitorok: aprotinin – bypass műtét; gabexate, nafamostate, trasylol hasonló céllal ugyancsak adható, egyéb eredetű DIC-ben azonban hatástalanok,
- AT – infekció/trauma,
- Pittsburgh variáns alfa-antitripszin – proteáz inhibitor,
- protein C – meningococcus, purpura fulminans; protein C thrombomodulin komplex, aktivált protein C adás kísérletes stádiumban van,
- antiendotoxin monoklonális antitestek – rendkívül ígéretesek septicus DIC-ben, általában kombinált kezelés részeként,
- TNF elleni monoklonális antitest – önmagában nem elég a septicus DIC megállítására (30),
- rekombináns trombomodulin – ígéretes, kísérletes,
- rekombináns TFPI – ígéretes, kísérletes,
- mediátorblokkolás, IgM, pentoxyfillin, TNF-receptorgátlás – vegyes eredmények (30).

Apheresis (filtratio) septicus DIC-ben

Három komoly tanulmány is értékelte a plasmapheresis hatékonyságát septicus DIC-ben, de egyik sem volt kontrollált (18, 21, 29). Figyelemreméltó az átlagosan 80%-os túlélés, de sok a szövődmény és igen nagy a vérzésveszély. Így az apheresis helye még mindig az experimentális kezelések között van DIC-ben. Az apheresis hatékonysága sepsisben jobb, mint a haemofiltratioé. Célja az endotoxinok, hemoglobin, myoglobin, citokinek, TNF, kreatinin, sejttörmelék és más mediátorok eltávolítása, kérdés, hogy ez mennyire elkésett akkor, ha a klinikai tünetek már súlyo-

sak. Elég jó eredmények érhetők el apheresissel akut necrotizáló pancreatitisben (ezt néhány esetben magunk is tapasztaltuk), természetesen ekkor a plasmapheresis hatása jóval komplexebb mechanizmusú.

IRODALOM: 1. *Ben Ari, Z., Osman, E., Hutton, R., A. és mtsai*: DIC in liver cirrhosis, fact or fiction? Am. J. Gastroenterol., 1999, *94*, 2977-2982. – 2. *Boda Z.*: Disszeminált intravascularis coagulatio. In Klinikai haemostaseologia. Szerk: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer Hungarica, Budapest, 1999, 2001, 194-201. old. – 3. *Carey, M. J., Rodgers, G. M.*: Disseminated intravascular coagulation, clinical and laboratory aspects. Amer. J. Hematol., 1998, *59*, 65-73. – 4. *De Jonge, E., Levi, M., Stoutenbeek, C. P. és mtsa*: Current drug treatment strategies to disseminated intravascular coagulation. Drugs, 1998, *55*, 767-777. – 5. *Drake, T. A., Cheng, J., Chang, A. A. és mtsa*: Expression of tissue factor, thombomodulin and E-selectin in baboons with lethal E. coli sepsis. Amer. J. Pathol., 1993, *142*, 1458-1470. – 6. *Dreyfus, M., Magny, J. F., Bridey, F. és mtsai*: Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. N. Engl. J. Med., 1991, *325*, 1565-1568. – 7. *Esmon, C. T., Fukudome, M. Mather, T. és mtsai*: Inflammation, sepsis and coagulation. Haematologica, 1999, *844*, 254-259. – 8. *Esmon, C. T., Xu, J., Gu, J. M. és mtsai*: Endothelial protein C receptor. Thromb. Haemostas., 1999, *82*, 251-258. – 9. *Esmon, C. T.*: Does inflammation contribute to thrombotic events? Haemostasis, 2000, *30*, 34-41. – 10. *Ettingshausen, C. E., Veldmann, A., Beeg, T. és mtsai*: Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. Semin. Thromb. Hemost., 1999, *25*, 537-541. – 11. *Faust, S. N., Heyderman, R. S., Levin, M.*: Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. Bailliere Clin. Haematol., 2000, *13*, 179-197. – 12. *Fourrier, F., Chopin, C., Goudemand, J. és mtsai*: Septic shock, multiorgan failure and disseminated intravascular coagulation. Chest, 1992, *101*, 816-823. – 13. *Fourrier, F., Lestavel, P., Chopin, C. és mtsai*: Meningococcemia and purpura fulminans in adults. Early treatment with antithrombin III concentrates. Int. Care Medicine, 1990, *16*, 121-124. – 14. *Fourrier, F.*: Antithrombin III, clinical experience in DIC patients. Shock, 2000, *135*, 146-149. – 15. *Johnson, K., Aardon, L., Choi, Y. és mtsai*: The proinflammatory cytokine response to coagulation and endotoxin in whole blood. Blood, 1996, *87*, 5051-5060. – 16. *Kitchens, C., E.*: Disseminated intravascular coagulation. Curr. Op. Hematol., 1995, *2*, 402-406. – 17. *Kornelisse, R. F., Hazelzet, J. A., Hop, W. C. és mtsai*: Meningococcal septic shock in children and laboratory features, outcome and development of prognostic score. Clin. Infect. Dis., 1997, *25*, 640-666. – 18. *Kumar, A., Kanagasundaram, N. S., Collyns, T. A. és mtsai*: Plasma exchange and haemofiltration in fulminant meningococcal sepsis. Dialys. Transplant., 1998, *13*, 484-487. – 19. *Lee, K. H., Hui, K. P., Tan, W. C.*: Thrombocytopenia in sepsis: a predictor of mortality at intensive care unit. Singapore Med. J., 1993, *34*, 245-246. – 20. *Levi, M., de Jonge, E., Poll, T. és mtsa*: Disseminated intravascular coagulation. Thromb. Haemostas., 1999, *82*, 695-705. – 21. *Levi, M., de-Jonge, F., Poll, T. és mtsa*: Novel approaches to the management of disseminated intravascular coaagulation. Crit. Care Med., 2000, *28*, S20-S24. – 22. *Lorenz, R., Brauer, M.*: Platelet Factor 4 in septicaemia. Infection, 1988, *16*, 273-276. – 23. *Mertens, R., Peschgens, T., Granzen, B. és mtsa*: Diagnosis and stage related treatment of DIC in meningococcal infections. Klin. Paediatr., 1999, *21*, 65-69. – 24. *Muller-Berghaus, M, ten Cate, H., Levi, M.*: Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. Thromb. Haemostas., 1999, *82*, 706-712. – 25. *Okajima, H., Sakamoto, Y., Uchiba, M.*: Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of DIC, a study of 204 cases. Am. J. Hematol., 2000, *65*, 215-222. – 26. *Sakakibara, Y., Takeda, T., Hori, M. és mtsai*: DIC in aorta aneurysms, assessment of consumption site using platelet labelled scintgraphy. Thorac. cardiovasc. Surg., 1999, *47*, 162-165. – 27. *Sas G.*: Haemostasis gyakorló orvosoknak. Melánia Kiadó, Budapest, 2001. – 28. *Smith, O., P., White, B., Vaughan, D. és mtsai*: Use of protein C concentrate, heparin and haemofiltration in meningococcus induced purpura fulminans. Lancet, 1997, *350*, 1590-1593. – 29. *Stegmayr, B.*: Apheresis of plasma compounds as a therapeutic principle in severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. Clin. Chem. Lab. Med., 1999, *37*, 327-332 – 30. *Taylor, F. B., Chang, A., Ruf, B. és mtsai*: E.coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. Circulatory Shock, 1991, *33*, 127-134. – 31. *Tóth L., Szakáll Sz., Udvardy M.*: Rectumcarcinomával társult agyi és mélyvénás thrombosis. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2493-1496. – 32. *ten Cate, H.*: Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. Crit. Care Med., 2000, *28*, S9-S11. – 33. *Udvardy M., Hársfalvi J., Boda Z. és mtsai*: A thrombotikus microangiopathia pathogenesise, klinikuma és kezelése. Magy. Belorv. Arch., 1990, *43*, 137-143. – 34. *Udvardy M., Pósán, E., Tornai, I.*: Májbetegségek és haemostasis, Orv. Hetil., 2000, *141*, 1003-1009. – 35. *Wada, H., Gabazza, F., Nakasaki, T. és mtsai*: Diagnosis of disseminated intravascular coagulation by hemostatic molecular markers. Semin. Thromb. Hemost., 2000, *26*, 7-21. – 36. *Yu, M., Nardella, A., Pechet, I.*: Screening tests of disseminated intravascular coagulation, guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. Crit. Care Med., 2000, *28*, 1777-1780.

(Udvardy Miklós dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012)

„Az igazság kegyetlen, de megszerethető,
s szabaddá teszi azokat, akik szeretik."

Santayana

OPEL DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON

Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13
Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15
Tel: 310-0203, 310-2868
Használt gépkocsi telep nyitva tartás:
H-P: 9-17 SZ: 9-13
Tel: 310-2915

Kettős energiájú röntgenabsorptiometriás és kvantitatív ultrahang-osteodensitometriás vizsgálatok primer hyperparathyreosisban

Szabó Péter dr.[1], Tóth Miklós dr.[1], Horányi János dr.[2], Rácz Károly dr.[1], Gláz Edit dr.[1] és Tulassay Zsolt dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)[1]
I. Sebészeti Klinika (igazgató: Flautner Lajos dr.)[2]

A szerzők primer hyperparathyreosisos betegek kettős energiájú röntgenabsorptiometriás (DEXA) és kvantitatív ultrahangos (QUS) osteodensitometriás eredményeit vizsgálták és hasonlították össze, valamint követték a csontsűrűség változását parathyreoidectomia után. Intézetünkben 1997 és 1999 között diagnosztizált 22 primer hyperparathyreosisos betegben (18 nő, 4 férfi, átlagos életkoruk 5,8 év) DEXA (Hologic QDR 4500C) és QUS (Lunar Achilles Plus) készülékekkel végeztek osteodensitometriás méréseket. A betegség 19 esetben sporadikusan fordult elő, 1 alkalommal MEN I., 2 alkalommal MEN II. részjelenségét képezte. Parathyreoidectomia történt 15 betegben (13 adenoma, 2 carcinoma). A DEXA-vizsgálat valamennyi betegben a WHO-kritériumok szerinti osteoporosist igazolt. Legalacsonyabb csontsűrűség a radius distalis harmadolópontján volt: átlagos t-score = –4,0 ± 1,79. A parathyreoidectomia után átlagosan 12,8 hónapon át követett 9 betegnél a legkifejezettebb BMD-növekedést a lumbalis gerincen mérték: az első posztoperatív évben átlagosan 14,6%. A preoperatív kvantitatív csont ultrahangvizsgálat során nyert eredmények nem korreláltak a DEXA mérési eredményekkel, parathyreoidectomiát követően a stiffness értékekben nem tapasztalt érdemi változást. Primer hyperparathyreosisban a csont kvantitatív ultrahangvizsgálata nem tükrözi a DEXA-val kimutatható jelentős fokú ásványianyagtartalom-csökkenést.

Kulcsszavak: kettős energiájú röntgenabsorptiometria (DEXA), kvantitatív csont ultrahang (QUS), primer hyperparathyreosis

Dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound bone density examinations in primary hyperparathyroidism. The aim of this study was the analysis and comparison of bone density data obtained by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and quantitative ultrasound (QUS) and the follow up of bone density after parathyroidectomy of our patients with primary hyperparathyroidism. The authors performed bone mineral density (BMD) measurements using DEXA (Hologic QDR 4500C) and QUS (Lunar Achilles Plus) devices in 22 patients with primary hyperparathyroidism between 1997 and 1999 (19 sporadic, 1 MEN I., 2 MEN II.). Fifteen patients underwent parathyroidectomy (13 adenoma, 2 carcinoma). According to DEXA measurements all patients had osteoporosis. The lowest bone mineral density was detected at the wrist: the mean t-score was –4.00 ± 1.79. After parathyroidectomy nine patients were followed for a mean of 12.8 months. After one year following surgery the most significant increase in BMD was 14.6%. The QUS values did not correlate with the DEXA data before the operation and no significant changes in stiffness were detected after surgery. The QUS values do not reflect the severity of the BMD decrease by DEXA in patients with primary hyperparathyroidism.

Key words: dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), quantitative ultrasound (QUS), primary hyperparathyroidism (PHPT)

A primer hyperparathyreosis (PHPT) a szekunder osteoporosisok egyik leggyakoribb oka. Klinikai megjelenési formái változatosak. A PHPT-t évtizedekkel ezelőtt rendszerint csak a súlyos szövődmények (osteoporoticus törések, osteitis fibrosa cystica, vesekövesség, nephrocalcinosis) jelentkezésekor ismerték fel. A betegség korai felismerése jóval gyakoribb a szérumkalciumszint rutinszerű meghatározását lehetővé tévő sokcsatornás laboratóriumi automaták bevezetése, a parathormonmeghatározás és az osteodensitometriás vizsgálatok szélesebb körű elérhetősége óta (2).

A bőséges irodalmi adatok ellenére nem egységes az orvosi gyakorlat az enyhe-közepes súlyosságú PHPT-ban szenvedő betegek terápiájával kapcsolatban. A fő kérdés az, hogy milyen klinikai és laboratóriumi paraméterek esetén előnyös a parathyreoidec-

Rövidítések: PHPT = primer hyperparathyreosis; QUS = kvantitatív ultrahangvizsgálat; BMD = bone mineral density = csont ásványianyag-sűrűség; DEXA = kettős energiájú röntgenabsorptiometria; SOS = ultrahangnyaláb calcaneuson mért terjedési sebessége; BUA = frekvenciafüggő amplitúdógyengülés; ODM = osteodenzitometria

tomia elvégzése (16, 18). 1990-ben a National Institute of Health (NIH) által összehívott konszenzuskonferencia ajánlásában kritériumrendszert állítottak fel, ami segítséget ad a konzervatív és a műtéti kezelés közötti választásban (4).

A konszenzuskonferencia ajánlásaival ellentétben a gyakorló orvosok jelentős része szigorúnak tartja az ott megfogalmazott műtéti indikációt. A liberálisabb műtéti javallat mellett szólnak azok az újabb megfigyelések, melyek szerint – a korábbi, kisebb betegszámú csoporton tett megállapításokkal szemben – a PHPT enyhe formáiban is fokozott a törési kockázat (13).

Az 1990-es évtizedben több tanulmány jelent meg a parathyreoidectomián átesett PHPT-os betegek csont ásványianyag-tartalmának posztoperatív változásáról (17, 20), ezzel szemben a QUS-s vizsgálat diagnosztikus értékét, ill. az ultrahang-paraméterek parathyreoidectomia utáni alakulását vizsgáló tanulmányok száma csekély, eredményeik ellentmondásosak (3, 5, 7, 11, 14).

A magyarországi primer hyperparathyreosisos betegek adatait csak kevés közlemény dolgozza fel, ezek elsősorban a betegség megjelenési formáival (10, 19), illetve a sebészi kezelés aspektusaival (például megelőző lokalizációs eljárások) foglalkoznak (1, 9).

Vizsgálatunk célja az 1997 áprilisa és 1999 novembere között klinikánkon diagnosztizált primer hyperparathyreosisban szenvedő betegek csontjainak kettős energiájú röntgenabsorptiometriával (DEXA) és kvantitatív ultrahangvizsgálattal (QUS) végzett pre- és posztoperatív, részben követéses osteodensitometriás adatainak elemzésével annak megállapítása, hogy az említett módszerek mennyiben alkalmazhatók a betegség csontmanifesztációjának megállapítására és követésére.

Betegek és módszerek

Huszonkét primer hyperparathyreoticus beteget vizsgáltunk. Az átlagos életkor 58,8 (szélső értékek: 15–90) év, a nemek szerinti megoszlás: 18 nő és 4 férfi volt. Betegeink nagyobb részében a PHPT diagnózisa az osteodensitometriás vizsgálat eredménye alapján merült fel, három beteg esetében súlyos hypercalcaemia, további 3 beteg esetében multiplex endokrin neoplasia gyanúja miatt kezdődött el a klinikai kivizsgálás. Eddig 15 betegben történt parathyreoidectomia, 13 esetben adenomát, 2 esetben carcinomát igazolt a szövettani vizsgálat. A PHPT 1 betegben MEN I., 2 betegben MEN II. syndroma részjelenségét képezte. Betegeink diagnóziskor észlelt néhány jellemző laboratóriumi paraméterének eloszlását az *1. ábrán* mutatjuk be.

A csontsűrűség méréséhez kettős energiájú röntgenabsorptiometria (DEXA) elvén működő készüléket (Hologic QDR 4500C, Hologic Inc., Waltham, MA, USA), valamint csont vizsgálatára alkalmas kvantitatív ultrahangkészüléket (QUS) (Lunar Achilles Plus, Lunar Corporation, Madison, WI, USA) használtunk. A DEXA mérés során a lumbalis 2–4. csigolyák, a bal femurnyak és a nem domináns oldali radius distalis 1/3-a csont ásványianyag-sűrűségét határoztuk meg. A QUS esetén az ultrahangnyaláb calcaneuson mért terjedési sebességét (SOS), valamint frekvenciafüggő amplitúdógyengülését (BUA) vizsgáltuk, ill. ezekből ún. stiffnessértéket képeztünk. A gyártók által szolgáltatott referenciaértékeket felhasználva számítottuk ki a z- és t-score-értékeket. A betegek csont ásványianyag-sűrűségét a WHO által javasolt t-score kritériumok alapján határoztuk meg.

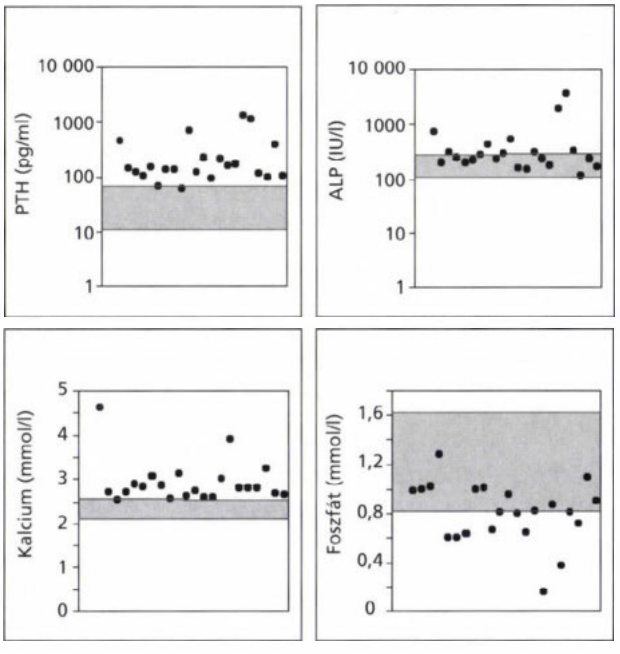
A laboratóriumi vizsgálatok közül a szérumkalcium, –foszfát és alkalikus foszfatáz vizsgálatokat automata kémiai analizátorral (Hitachi 917, Hitachi, Japán), az intact parathormon meghatározását ICMA-módszerrel (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA) végeztük.

A statisztikai számítások Microsoft Excel 97 és Statistica for Windows (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) programok segítségével történtek.

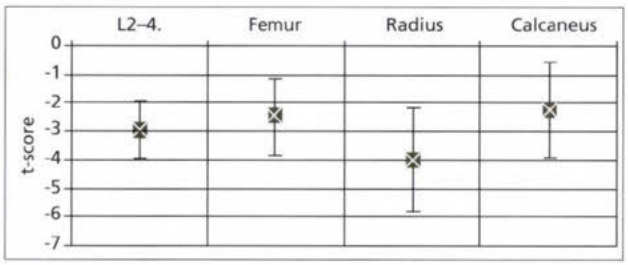
Eredmények

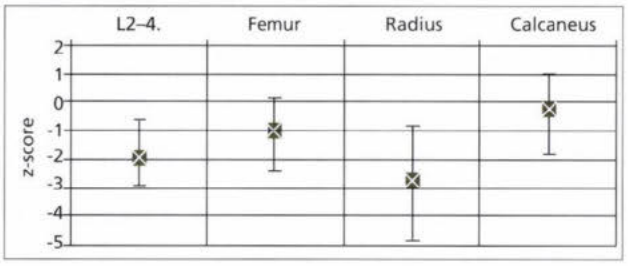
Betegeink néhány jellemző laboratóriumi paraméterét az *1. ábrán*, a DEXA-, ill. UH-vizsgálatok során nyert t- és z-score-okat a *2. ábrán* mutatjuk be. Mind a 22 beteg osteoporosisosnak bizonyult a t-score kritériumrendszer alapján. Legalacsonyabb t-score és z-score átlagot a radiuson, legkevésbé alacsonyat a calcaneuson találtunk. A t- és z-score-értékek minimumát lokalizáció szerint értékelve megállapítható, hogy 15 betegben a radiuson volt a legalacsonyabb a csont ásványi anyag tartalma, 3 betegben a lumbalis 2–4. csigolyán, 2 betegben a femurnyakon és további 2 betegben a calcaneuson mért stiffness mutatta a legalacsonyabb t- és z-score-t.

Három beteget követtünk műtét előtt, átlagosan 10,6 hónapig. A lumbalis 2–4. csigolyán –1,2%/év, a combnyakon –5,7%/év volt az átlagos BMD-csökkenés.

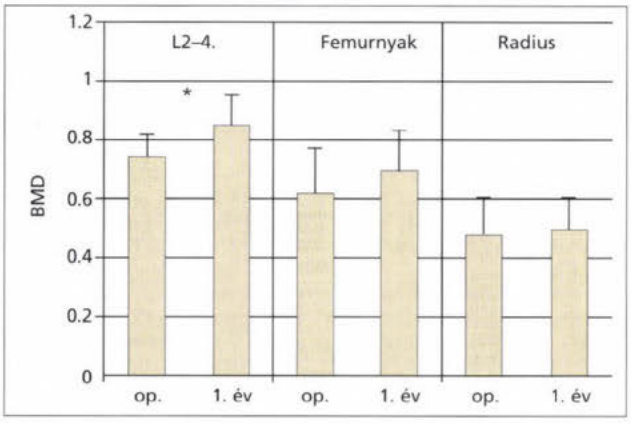


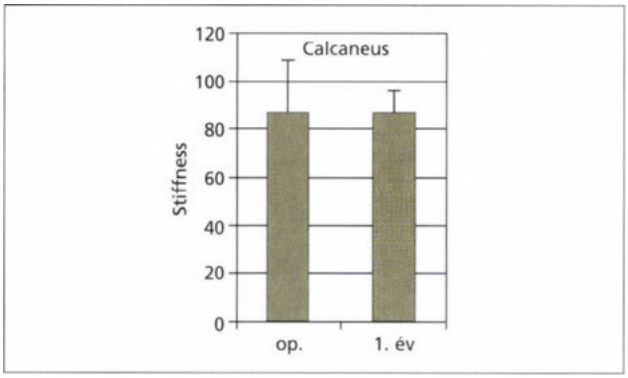
1. ábra: A 22 beteg néhány jellemző laboratóriumi paraméterének megoszlása. A sötétebb területek a normális értéktartományt jelzik.
ALP = alkalikus foszfatáz; PTH = parathormon.
Átlagok ± SD: PTH = 279 ± 333 pg/ml; ALP: 498 ± 789 IU/l; kalcium = 2,93 ± 0,48 mmol/l; foszfát = 0,81 ± 0,25 mmol/l





2. ábra: A csontrégiók szerinti átlagos t- és z-score-ok (± SD). DEXA: L2–4. (lumbalis 2–4. csigolya), femur (bal femurnyak), radius (nem domináns oldali radius distalis harmadolópontja); QUS: calcaneus (stiffness)

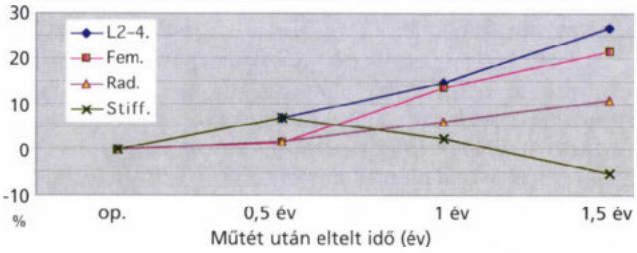




3. ábra: Parathyroidectomia után követett betegek BMD- (n = 6) és stiffness- (n = 5) értékeinek alakulása a műtét után 1 évvel.
* Szignifikáns ($p < 0,05$) BMD-növekedés a lumbalis gerincen

Kilenc beteget követtünk a műtét után, átlagosan 12,8 hónapig. Négy betegben végeztünk a műtétet követően fél év múlva mérést, 6-ban egy és 3-ban másfél év múlva. A *3. ábrán* azon 6 beteg csontsűrűségi adatainak változását ábrázoltuk, akikben a műtétet követően egy évvel végeztünk osteodensitometriás vizsgálatot. A statisztikai analízis szignifikáns javulást ($p < 0,05$) egyedül a lumbalis gerincen igazolt, a QUS-vizsgálat során nyert calcaneus stiffness értékek a műtét előttihez képest nem változtak.

A *4. ábrán* a posztoperatív szakban követett betegek csontsűrűségi adatainak átlagos százalékos változása látható a kiindulási értékekhez képest. A DEXA-vizsgálat mindhárom mérési ponton folyamatos BMD-növekedést igazolt, míg a QUS által szolgáltatott stiffness-index érdemben nem változott.



4. ábra: A csontrégiók szerinti átlagos BMD- és stiffnessértékek alakulása parathyreoidectomia után. Az adatokat a kiindulási BMD- ill. stiffnessértékek százalékában adtuk meg.
L2–4. = lumbalis 2–4. csigolya; Fem. = femurnyak; Rad. = radius; Stiff. = stiffness

Összefüggést kerestünk egyes rutin laboratóriumi paraméterek valamint a DEXA-val és a QUS-val mért értékek között. Korrelációt egyedül a szérum alkalikus foszfatáz és a femurnyak z-score ($r = -0,49$, $p < 0,05$), a radius t-score ($r = -0,62$, $p < 0,05$) valamint a radius z-score ($r = -0,68$, $p < 0,05$) között találtunk. Szignifikáns, negatív korreláció állt fenn a radius t-score és a szérumparathormon-szint között ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Az ultrahangos paraméterek és a vizsgált laboratóriumi eredmények egyike között sem találtunk összefüggést.

Megbeszélés

A primer hyperparathyreosis klasszikus tüneteivel (osteitis fibrosa cystica, nephrocalcinosis, súlyos hypercalcaemiás krízis) egyre ritkábban találkozunk. A betegséget ma az esetek túlnyomó részében még tünetszegény vagy éppen tünetmentes stádiumban fedezik fel. A mielőbbi felismerést fontossá teszi, hogy már korai stádiumban is megfigyelhető a csontok ásványianyag-tartalmának jelentős csökkenése, mely fokozott törési kockázatot jelent (13). Mind a tüneteket okozó, mind a tünetmentes esetekben el kell végezni a csontsűrűségmérést, amire a törési kockázat megállapítása, valamint – főként a tünetmentes esetekben – a műtéti indikáció felállítása szempontjából van

szükség. Abban az esetben, ha parathyreoidectomiára nem kerül sor (például a beteg beleegyezésének hiánya, más okból fennálló műtéti kontraindikáció), a követés során ugyancsak nagy szerepe van az ODM-vizsgálatnak a betegség progressziójának megítélésében.

Az utóbbi években terjedtek el a kvantitatív ultrahangos csontsűrűségmérő eszközök. Bár egészen pontosan nem ismert, hogy a csontstruktúra mely összetevője változtatja meg az ultrahang terjedési tulajdonságait, az mindenesetre biztosnak tűnik, hogy a QUS-mérések eredményei jól korrelálnak a DEXA mérési eredményekkel postmenopausális osteoporosisban, ezért jól alkalmazható ebben a betegcsoportban a törési kockázat becslésére (8). Kevés és ellentmondásos adatunk van viszont arról, hogy egyéb metabolikus csontbetegségekben, így primer hyperparathyreosisban milyen jelentősége van a QUS-vizsgálatoknak (3, 5, 7, 11, 12, 14).

Az általunk vizsgált primer hyperparathyreosisos esetekben a csontok ásványianyag-tartalma jelentősen csökkent: a legkifejezettebb mértékben a radiuson. Ennek magyarázatát az adja, hogy a vizsgált régiók közül a corticalis állomány a trabecularishoz képest leginkább ezen a csonton reprezentált, és ismert, hogy növekedett parathormonszint hatására elsősorban a corticalis csontvesztés fokozott (6). Az ultrahangos csontvizsgálat és a DEXA-vizsgálat kapcsán számított t- és z-score-ok összehasonlításakor a QUS-értékek elmaradtak a DEXA-értékektől, tehát nem tükrözték a csontvesztés mértékét.

Az osteodensitometriás vizsgálati eredmények valamint a hagyományos laboratóriumi paraméterek közötti összefüggést vizsgálva a calcipeniás osteopathia súlyosságát – összhangban egyéb közleményekkel (15, 21) – leginkább az alkalikus foszfatáz magasabb szintje tükrözte.

Betegeink mérési adatatait hosszmetszetben elemezve megállapíthatjuk, hogy parathyreoidectomia után legkifejezettebb csontfelépülés a trabecularis csontokon volt. A parathyreoidectomia utáni követéses DEXA-vizsgálatok eredményeivel ellentétben a követéses ultrahang- (QUS-) paraméterek nem változtak. Ez a megfigyelésünk azzal magyarázható, hogy a parathyreoidectomiát követő minőségi és mennyiségi csontszöveti változások – legalábbis a calcaneuson – nem okozták a csontszerkezet lényeges megváltozását.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy – az irodalmi adatokkal egybehangzóan – primer hyperparathyreosisban elsősorban a corticalis csontokon észlelhető jelentős fokú BMD-csökkenés. Ezzel szemben parathyreoidectomia után a trabecularis csontokon mutatható ki a legkifejezettebb BMD-növekedés. A DEXA-vizsgálat alkalmas ezen betegek pre- és posztoperatív követése során fellépő csont ásványianyagtartalom -vesztés, ill. -növekedés felismerésére. Eredményeink arra utalnak, hogy a primer hyperparathyreosishoz társuló osteoporosis diagnózisában és a sikeres parathyreoidectomiát követő gyors ásványianyagtartalom-növekedés kimutatásában a QUS értéke mérsékelt.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk Ferenczyné Szabó Erika és Görög Orsolya asszisztensnőknek az osteodensitometriai mérések elvégzéséért, valamint a számítógépes adatbevitelben nyújtott segítségükért.

IRODALOM: 1. *Berczi Cs., Mezősi E., Lukács G. és mtsa*: A preoperatív lokalizációs eljárások jelentősége a primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyreoidectomiákban. Magyar Sebészet, 1997, *50*, 195-198. – 2. *Bilezikian, J. P.*: Primary Hyperparathyroidism. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism 3rd ed. Szerk.: Favus, M.J. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1996, 181-186. old. – 3. *Chappard, C., Houillier, P., Roux, C. és mtsai*: Evaluation of bone status by DXA and QUS in women with primary hyperparathyroidism. 21st ASBMR, 1999, St. Louis, Missouri, USA. Poster. – 4. *Consensus Development Conference Statement*. J. Bone. Miner. Res., 1991, suppl 2, 6S9-13. – 5. *Cortet-Rudelli, C., Cortet, B., Blanckaert, F. és mtsai*: Quantitative ultrasound assessment of bone in primary hyperparathyroidism (PHPT). The Endocrine Socity's 81st Annual Meeting, 1999, San Diego, California, USA. Poster. – 6. *Duan, Y., De Luca, V., Seeman, E.*: Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. J. Clin. Endocr. Metab., 1999, *84*, 718-722. – 7. *Gonelli, S., Cepollaro, C., Montagnani, A. és mtsai*: Changes in ultrasound and bone mass after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. ASBMR-IBS Second Joint Meeting, 1998, San Francisco. Program with Abstracts-On-Disk, 1998, Poster W349. – 8. *Hans, D.*: Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. Lancet, 1996, *348*, 511-514. – 9. *Horányi J., Horváth Cs., Lakatos P. és mtsai*: Az osteoporosis-szűrés jelentősége a primer hyperparathyreosisban szenvedők felismerésében. Ca és Csont, 1999, *2*, 109-112. – 10. *Horváth Cs., Stauder A., Takács I. és mtsai*: A primer hyperparathyreosis tüneti képe az I. Belklinika 10 éves beteganyagában. Magyar Belorv. Arch., 1991, *44*, 111-116. – 11. *Houillier, P., Chappard, C., Roux, C. és mtsai*: Study of the relationship between BMD assessed by DXA at different sites and QUS measured at the calcaneus in patients with primary hyperparathyroidism. 21st ASBMR, 1999, St. Louis, Missouri, USA. Poster. – 12. *Ingle, B. M., Thomas, W. E. G., Eastell, R.*: Dissociation of ultrasound properties of bone in primary hyperparathyroidism (PHPT): effects are reversible with surgery. ASBMR-IBS Second Joint Meeting, 1998, San Francisco. Program with Abstracts-On-Disk, 1998, Oral presentation 1191. – 13. *Khosla, S., Melton, L. J., Wermers, R. A. és mtsai*: Primary hyperparathyroidism and the risk of fractur: a population-based study. J. Bone. Miner. Res., 1999, *14*, 1700-1707. – 14. *Minisola, S., Rosso, R., Scarda, A. és mtsai*: Quantitative ultrasound assessment of bone in patients with primary hyperparathyroidism. Calcified Tissue International, 1995, *56*, 526-528. – 15. *Nakaoka, D., Sugimoto, T., Kobayashi, T. és mtsai*: Evaluation in changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. Endocrine Journal, 2000, *47*, 231-237. – 16. *Silverberg, S. J., Bilezikian, J. P., Bone, H. G. és mtsai*: Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocr. Metab., 1999, *84*, 2275-2285. – 17. *Silverberg, S. J., Gartenberg, F., Jacobs, T. P. és mtsai*: Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocr. Metab., 1995, *80*, 729-734. – 18. *Silverberg, S. J., Shane, E., Jacobs, T. P. és mtsai*: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N. Engl. J. Med., 1999, *341*, 1249-1255. – 19. *Soltász I., Kaposi T., Kincses Zs.*: Hyperparathyreoidismus és a vesekőbetegség. Magyar Urol., 1990, *2*, 261-268. – 20. *Suzuki, S., Fukushima, T., Ami, H. és mtsai*: Pre- and postoperative bone metabolism of primary hyperparathyroidism. Biomed. & Pharmacother., 2000, *54* (suppl 1), 90-96. – 21. *Yamaguchi, T., Sugimoto, T., Chihara, K.*: Treatment of osteopenia secondary to primary hyperparathyroidism. Biomed. & Pharmacother., 2000, *54* (suppl 1), 104-107.

(Szabó Péter dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

A humán leukocytaantigének molekuláris genetikai vizsgálata myastheniás előzmény után kialakult rheumatoid arthritisben

Varga Eszter dr.[1], Varga Éva dr.[2], Jáger Rita dr.[3], Petró Ágnes dr.[3], Gyódi Éva dr.[4], Bálint Géza dr.[5], Náfrádi Lilla dr.[1] és Varga László dr.[1]

Vas megyei Markusovszky Kórház, Szombathely, Reumatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Náfrádi Lilla dr.)[1]
Országos Vérellátó Szolgálat Szegedi Regionális Vérellátó Intézete (régióigazgató: Gál György dr.)[2]
Országos Vérellátó Szolgálat Szombathelyi Területi Vérellátó Intézete (vezető főorvos: Jáger Rita dr.)[3]
Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest (igazgató: Petrányi Győző dr.)[4]
Országos Reuma és Fizioterápiás Intézet, Budapest, IV. Reumatológiai Osztály (mb. főigazgató főorvos: Poór Gyula dr.)[5]

A szerzők 38 éves férfi és 59 éves nő kórtörténetét ismertetik. Mindkét betegben először myasthenia gravist diagnosztizáltak ideggyógyászati osztályon. A betegség gyógykezelése céljából mindkét esetben thymectomiát végeztek. A műtétet követően a férfi betegben 5, a nőbetegben 7 év múlva rheumatoid arthritis alakult ki. A rheumatoid arthritis a férfi betegben szeropozitív, erosiv kórformában, a nőbetegben enyhébb szeronegatív formában jelentkezett. A betegek fehérvérsejtjeinek vizsgálatakor a nőbetegben a normálistól eltérő CD8/CD4 arányt észleltek. A major hisztokompatibilitási komplex vizsgálata során a hagyományos szerológiai módszerekkel mindkét betegben a myasthenia gravisra jellemző HLA-A1, -B8, -D3, -DQ2 haplotípust mutattak ki. HLA-DRB és -DQB polimorfizmus vizsgálattal a mindkét betegben jelen lévő DR3-as és DQ2-es antigén mellett a nőbetegben a rheumatoid arthritis létrejöttében és kórlefolyásában szerepet játszó HLA-DRB1* 0401-es allél jelenlétét igazolták. A férfi betegben olyan HLA formációt, amely az ízületi betegséggel kapcsolatba hozható lenne, nem tudtak kimutatni.

Kulcsszavak: myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, T-lymphocyta szubpopulációk, humán leukocytaantigének (HLA)

HLA genomic tissue typing in thymectomised myasthenic patients with rheumatoid arthritis. In a 36 years old male and a 56 years old female myasthenic patient thymectomy was performed several years ago. In the male patient 5, and in the female patient 7 years after the operation rheumatoid arthritis developed. The rheumatoid arthritis in the male patient was seropositiv with marginal erosions in the carpometacarpal and in the tarsometatarsal joints.The female patient had no joint destruction and was seronegativ as well. The female patient had also an abnormal ratio between the separated CD4 and CD8 T-cells. The major histocompatibility complex determined by the serological methods revealed a haplotype of HLA-A1-B8-D3-DQ2, which is typically due to the myasthenic disease. In the female patient the molecular analysis of the HLA-D region showed a HLA-DRB1* 0401 allele,which is frequently associated with rheumatoid arthritis. The male patient had no allelic variant which could be related to his chronic disabilitating joint disease.

Key words: myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, CD8, CD4 T-lymphocytes , HLA-antigens

Az autoimmun betegségek és a HLA-haplotípusok kapcsolata ma is aktuális kutatási terület. Az aktualitást többek között az képezi, hogy a második osztályba tartozó hisztokompatibilitási antigének vizsgálatában a korábbi szerológiai módszer mellett több új molekuláris genetikai módszert vezettek be. Ez azon túl, hogy a génszekvenciák jobb megismerését teszi lehetővé, lehetőséget biztosít az MHC II. géntermékek funkciójának vizsgálatára is.

Bemutatásra kerülő anyagunkban két beteg kórtörténetét ismertetjük. Mindkét beteg esetében az ízületi betegséget megelőzően myasthenia gravist diagnosztizáltak ideggyógyászati osztályon. A myasthenia kezelésének részeként mindkét betegben thymectomia történt, ami a klinikai tünetek jelentős csökkenését eredményezte. A thymectomiát követően az egyik betegben 7, a másik betegben 5 év múlva jelentkeztek a rheumatoid arthritis klinikai tünetei.

Betegeink hagyományos HLA szerológiai vizsgálata alapján a kiterjesztett HLA-haplotípus vizsgálat a myastheniára jellemző haplotípusok jelenlétét igazolta, a rheumatoid arthritisre jellemző haplotípus nélkül. A HLA genetikai háttér további tisztázása céljából a hagyományos szerológiai vizsgálat mellett a betegek HLA-DRB1 és -DQB1 polimorfizmusát is meghatároztuk.

Ez utóbbi vizsgálat segítségével kísérletet tettünk a rheumatoid arthritis és az eddig bizonyított HLA-DRB1-es haplotípusok közötti kapcsolat feltárására. Korábbi vizsgálatokból ismert, hogy a HLA moleku-

láris genetikai vizsgálat nagyobb érzékenysége miatt olyan esetekben is képes a rheumatoid arthritisre jellemző HLA-DRB1-es haplotípusok kimutatására, amikor a hagyományos szerológiai vizsgálat során a betegségre utaló HLA-haplotípus nem észlelhető (6).

Betegvizsgálati adatok és módszer

A betegek demográfiai jellemzőit és a myasthenia gravis, illetve a rheumatoid arthritis lefolyásának időrendi adatait táblázatban mutatjuk be *(1. táblázat)*.

1. táblázat A betegek és betegségük adatai

Nem	Életkor (születési idő)	MG kezdete	Thymectomia időpontja	RA kezdete	RA időtartma
Férfi	38 év (1963)	15 éves (1978)	15 éves (1978)	22 éves (1985)	16 év (2001)
Nő	59 év (1942)	31 éves (1973)	36 éves (1978)	41 éves (1983)	18 év (2001)

MG = myasthenia gravis; RA = rheumatoid arthritis

A táblázat adataiból látható, hogy férfi betegünk myastheniás tünetei 15 éves korában jelentkeztek, még abban az évben thymectomia történt, az ízületek betegsége 7 évvel a thymus eltávolítása után kezdődött. Nőbetegünkben a myasthenia 31 éves korban kezdődött, 5 évvel később végezték el a thymectomiát, és a műtétet követő 5 év múlva jelentkeztek rheumatoid arthritisre utaló tünetei.

Férfi betegünk vizsgálata során korábbi thymusműtét hegét, mindkét könyökben 15°-os flexiós contracturát, mindkét csukló nyomásérzékenységét, kisfokú duzzanatát, beszűkült ízületi mozgását, a metacarpophalangealis ízületek duzzanatát, ulnaris deviatiót, musculus interosseus atrophiát, hattyúnyak- és gomblyuk- deformitást találtunk kóros eltérésként.

Laboraroriumi leleteiben 16 mm/h vörösvértest-süllyedést, normális mennyiségi és minőségi vérképet, CRP-t, szérumhúgysavértéket, normális vese- és májfunkciós laboratóriumi értékeket kaptunk. Komplement: C3 = 1440 mg/l, C4 = 410 mg/l, RF: IgA = 45, IgM = 28, IgG = 87 U/ml volt. A lymphocyták mennyiségi megoszlása: a T-sejtek abszolút száma a normális érték alsó határán. A természetes ölősejtek aránya emelkedett. Abszolút lymphocytaszám = 1260/µl (15%), T-sejt = 770/µl (61%), B-sejt = 150/µl (15%), CD8 pozitív T-sejt = 250/µl (25%), CD4 pozitív T-sejt = 680/µl (54%): természetes ölősejt = 390 sejt/µl (31%).

Az összehasonlító kéz- és lábröntgenfelvételen a sávos porosis mellett nagyfokú destructio jeleit láttuk (marginalis erosiók). Nőbetegünk vizsgálata során thyreoidectomia és thymectomia gyógyult hegét, duzzadt, nyomásérzékeny csuklókat, mindkét kéz metacarpophalangealis ízületeinek duzzanatát és nyomásérzékenységét, körkörösen beszűkült vállízületi mozgásokat, ugyanitt periarticularis nyomásérzékenységet, kissé duzzadt bal bokát, mindkét oldalon közepes fokban körkörösen beszűkült alsó és felső ugróízületi mozgásokat, nyomásérzékeny metatarsopahalagealis ízületeket találtunk kóros eltérésként. Laboratóriumi leleteiben 78 mm/h vörösvértest-süllyedést, normális mennyiségi vérképet, húgysavat, máj- és vesefunkciót jelző laboratóriumi adatokat regisztráltunk. Az RF negatív volt. A lymphocyták mennyiségi megoszlása: T-lymphocyták: 1330/µl (77%), B-lymphocyták = 280/µl (16%), CD4 pozitiv T-sejtek = 1120/µl (65%), CD8 pozitív T-sejtek = 260/µl (15%), természetes ölősejtek: 100/µl (6%). A cellularis immunitás fenti összetevői közül a CD4 pozitív sejtek számának növekedését és a CD8 pozitív sejtek számának csökkenését észleltük. A kéz összehasonlító röntgenfelvételén sávos porosis volt, erosiók nem voltak láthatók. A HLA szerológiai vizsgálat a hagyományos cytotoxicitási módszerrel történt (5, 14). A HLA-DRB polimorfizmusát PCR-SSP és -SSO (szekvenciaspecifikus primérek és oligonukleotidok felhasználásán alapuló polimeráz láncreakció) módszerrel (3, 11) a HLA-DQB polimorfizmust PCR-RFLP (polimeráz láncreakció meghatározott helyeket bontó enzimek felhasználásával) módszerrel (7, 12) végeztük.

Eredmények

A HLA szerológiai vizsgálat eredménye:
- férfi beteg: HLA-A1, -B8, -DR3, -DRw52, -DQ2,
- nőbeteg: HLA-A1, -2, -B8, -12 (44), -Bw4, -6, -DRw52, -Cw5, -DR3, -DQ2.

A HLA-DRB és -DQB polimorfizmus vizsgálat eredménye:

Férfi beteg:	HLA-DRB1*	0301	(3^{17})
	-DRB1*	1302	(6^{13})
	-DRB3*	0101 – 0301	(w^{52})
	HLA-DQB1*	0604 – 0606, 0609, 0612	(1^{6})
	-DQB1*	0201, 0202, 0203	(2)
Nőbeteg:	HLA-DRB1*	0301	(3^{17})
	-DRB1*	0401	(4)
	-DRB3*	0101 – 0301	(w^{52})
	-DRB4*	0101 – 0103	(w^{52})
	HLA-DQB1*	0201, 0202, 0203	(2)
	-DQB1*	0302	(3^{8})

Megbeszélés

A HLA szerológiai vizsgálat adataiból kiderül, hogy mindkét beteg ugyanazzal a HLA-A1,-B8,-DR3,-DRw52,-DQ2 haplotípussal rendelkezik, amelyről számos vizsgálat alapján tudjuk, hogy több ismert autoimmun kórképben, ezek között a myasthenia gravisban is nagyobb gyakoriságú, mint az átlagpopulációban (4). Ugyanakkor az is ismert, hogy a HLA-B8-DR3 haplotípust hordozó, látszólag egészséges egyénekben különböző jellegű, az immunrendszer működését érintő zavar észlelhető (9). Ezek egy része a T-sejt-működés csökkenését jelzi, ami arra utal, hogy ezek az egyének genetikailag „low responder"-eknek – csökkent válaszkészségűeknek-tekinthetők (8).

Nőbetegünkben a T-lymphocyták vonatkozásában a normálistól eltérő CD4 és CD8 pozitív T-sejt arányt lehetett kimutatni. *Costello és mtsai* (2) rheu-

matoid arthritises betegek perifériás vérében a CD4 pozitív T-sejtek számának növekedését találták, szemben a psoriasisos és egészséges kontrollegyének perifériás véréből származó normális arányú CD4 pozitív sejtekkel. Eredményeink nőbetegünk esetében *Costello és mtsai* adataival egyezőek.

Az általunk vizsgált haplotípusok és rheumatoid arthritis társulásáról eddig még nem találtunk közlést. Ugyanakkor myasthenia gravis és rheumatoid arthritis együttes előfordulásáról számos adatot ismerünk (1, 10). A II. osztályba tartozó MHC-antigének közül mindkét betegben jelen van a HLA-DR3 antigén 17-es számú szubtípusa és a w52-es valamint a DQ2-es antigén, amely a myasthenia gravisra jellemző kiterjesztett haplotípus része. A rheumatoid arthritisszel asszociált DRB1* 04-es allél csak nőbetegünkben volt kimutatható, és csak a PCR-SSP technikával.

Irodalmi adatokból ismert, hogy a DR52-es és DR3, -5 , -6 jelzésű antigének között szoros a kapcsolat. Ugyanilyen szoros kapcsolat ismert a DR4-es és DR53-as gén vonatkozásában is. A DR4-es gén esetében az eddig ismert 22 haplotípus vizsgálatát sikerült elvégezni. Ezek közül a HLA-DRB1* 0401 jelzésű allél és a rheumatoid arthritis kapcsolata több szerző szerint valószínűsíthető (6, 15).

Meglepő eredménynek tartjuk, hogy férfi betegünk esetében – bár az ő betegsége a súlyosabb erosiv RA – egyetlen haplotípust sem találtunk, amely eddigi ismereteink alapján a rheumatoid arthritisszel bármely vonatkozásban összefüggésbe hozható lenne.

A rheumatoid arthritis genetikai hátterével kapcsolatban ismert, hogy több, úgynevezett fogékonyság- és betegséggén vesz részt a kórfolyamat létrejöttében. Ezek közül a HLA-gének a legismertebbek (15).

Feltételezik, hogy a HLA-DRB-lánc harmadik hipervariábilis régióját felépítő aminosavak közül a 70–74-ig tartó aminosavszakasz kulcsfontosságú az autoimmun folyamatot elindító antigénkötés és -bemutatás szempontjából (13). Ez azonban nem jelenti azt, hogy akiben hiányzik ez a 70–74-ig tartó aminosavszakasz, abban nem jöhet létre rheumatoid arthritis.

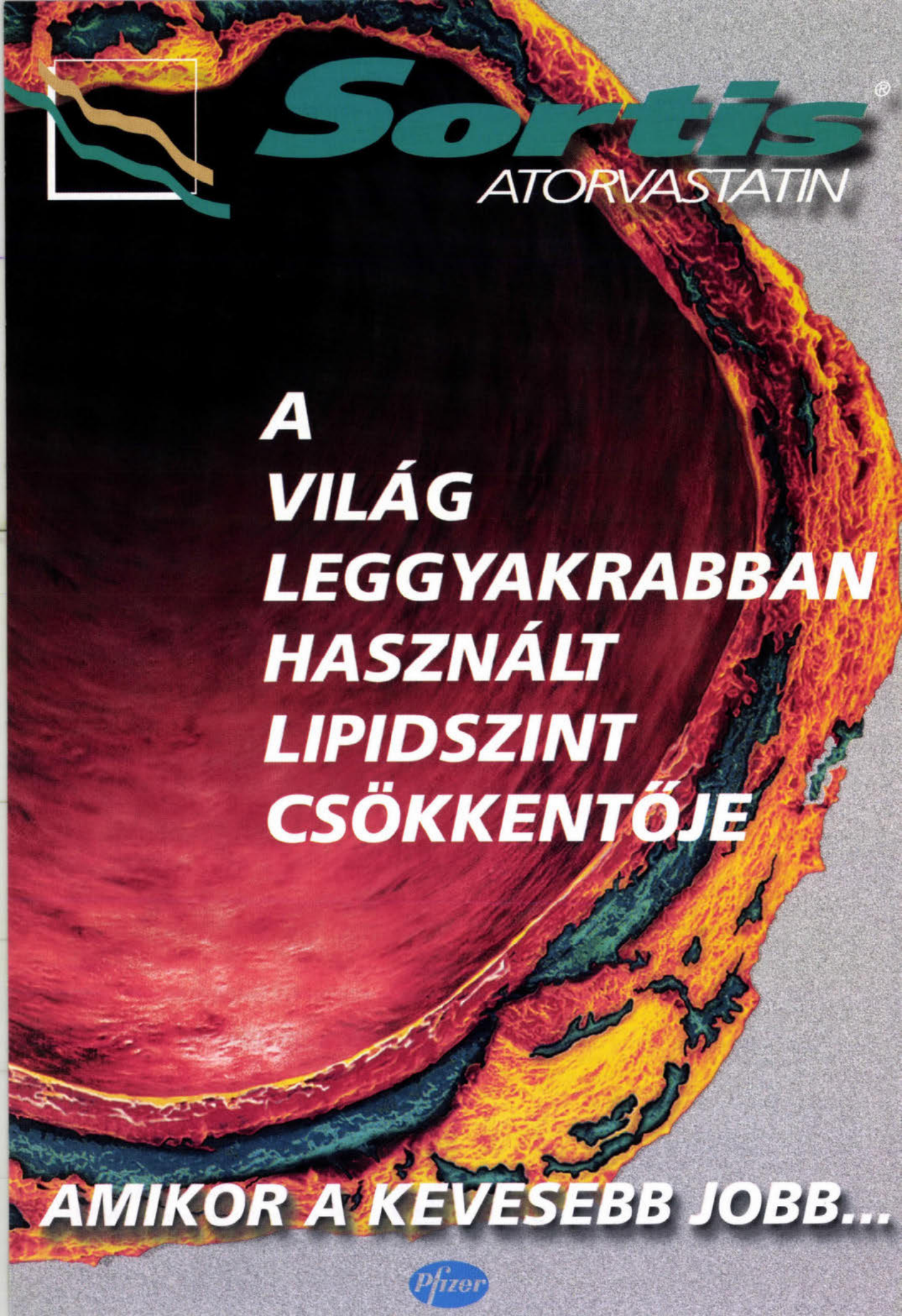
Arra a kérdésre, hogy férfi betegünkben van-e bizonyítható genetikai háttere a myastheniás előzmény után kialakult rheumatoid arthritisnek, az eddigi vizsgálatból nem tudunk válaszolni. A HLA-DR3-as allélok nukleinsavsorrendjének meghatározása még szolgáltathat olyan új adatokat, amelyek ismeretében a kérdés megválaszolásához közelebb juthatunk.

IRODALOM: 1. *Bucknall, R. C., Bálint, G., Dawkins, R. I.*: Myasthenia gravis associated with D-Penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheum. Suppl., 1979, *28*, 91-93. – 2. *Costello, P., Bresnihan, B., O'Farrelly, C. és mtsa*: Predominance of CD 8 + T lymphocytes in psoriatic arthritis. J. Rheumatol., 1999, *26*, 1117-1124. – 3. *Cross, P., Albert, P., Mandrand, B. és mtsai*: Oligonucleotide genotyping of HLA polymorphism on microtitre plates. Lancet, 1992, *340*, 870-873. – 4. *Dalton, T. A., Bennet, J.*: Autoimmune disease and the major histocompatibility complex: Therapeutic implications. Am. J. Med., 1992, *92*, 183-188. – 5. *Danilops, J., Terasaki, P. I., Park, M. S. és mtsa*: B lymphocyte isolation by thrombin nylon pool: Histocompatibility testing. Terasaki PI Ed. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1980, 287-288. old. – 6. *Jaarsveld van C. H. M., Otten, H. G., Jacobs, J. W. G. és mtsai*: Association of HLA-DR with susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis: Re-evaluation by means of genomic tissue typing. Brit. J. Rheum., 1988, *37*, 411-416. – 7. *Mercier, B., Ferec, C., Duffose, F. és mtsa*: Improvement in HLA-DQB typing by PCR-RFLP: Introduction of a constant restriction site in one of the primers for digestion control: Tissue Antigens, 1992, *40*, 86-89. – 8. *Modica, M. A., Zambito, A. M., Candore, G. és mtsa*: Markers of T lymphocyte activation in HLA-B8, -DR3 positive individuals. Immunology, 1990, *181*, 257-266. – 9. *Modica, M. A., Colucci, A. T., Candora, G. és mtsa*: The HLA-B8,- DR3 haplotype and immune response in healthy subjects. Immunol. Infect. Dis., 1993, *3*, 119. – 10. *Namba, T., Grob, D.*: Familial concurrence of myasthenia gravis and rehumatoid arthritis. Arch. Intern. Med., 1970, *125*, 1056. – 11. *Olerup, O., Zetterquist, H.*: HLA-DR typing by PCR amplification with sequence specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: An alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantations. Tissue Antigens, 1992, *39*, 225-235. – 12. *Ota, M., Seki, T., Nomura, N.*: Modified PCR-RFLP method for HLA-DPB1 and -DQA1 genotyping. Tissue Antigens, 1991, *38*, 60-71. – 13. *Stern, L. J., Brown, J. H., Jardetzky, T. S. és mtsai*: Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide. Nature, 1994, *368*, 215-221. – 14. *Terasaki , P. I., Bernoco, F., Park, M. S. és mtsai*: Micro droplet testing for HLA- A, -B, -C and -D antigens. Am. J. Clin. Pathol., 1978, *69*, 103-120. – 15. *Weyand, C. M., Gorozny, J. J.*: Genetic of rheumatoid arthritis. Medical Clinics of North America 1997, *81*, 43-48.

(Varga Eszter dr., *Szombathely*, Markusovszky u. 3. 9701)

„A bajt csírájában fojtsd el, mert elkésik az orvosság, ha a betegség a hosszú halogatás miatt elmérgesedik."

Ovidius

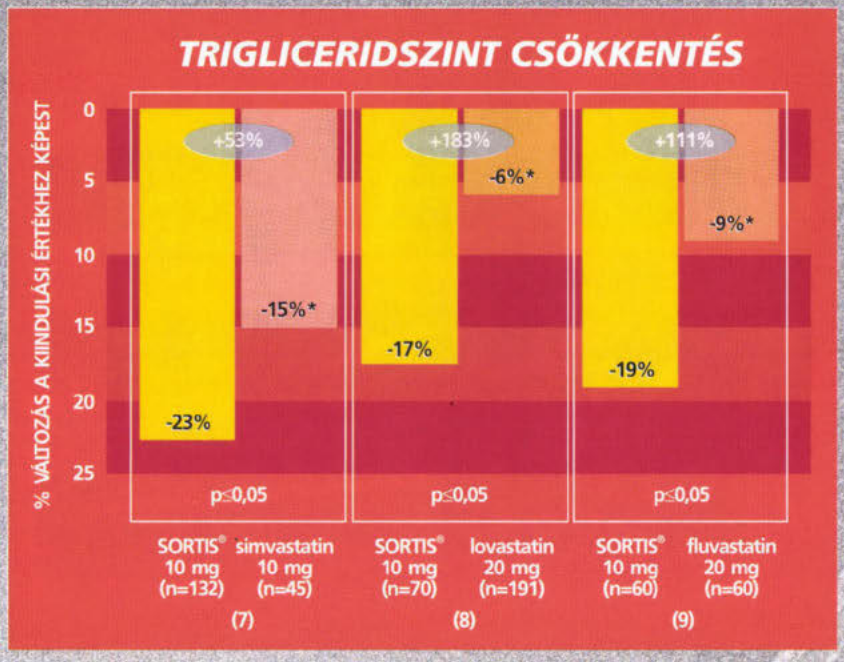

Sortis®
ATORVASTATIN
A
VILÁG
LEGGYAKRABBAN
HASZNÁLT
LIPIDSZINT
CSÖKKENTŐJE
AMIKOR A KEVESEBB JOBB...
Pfizer

Sortis®
ATORVASTATIN

A SORTIS®10 mg-os DÓZISÁVAL

-13–27%-os

TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉS ÉRHETŐ EL A KIINDULÁSI ÉRTÉKTŐL FÜGGŐEN (5)(6)



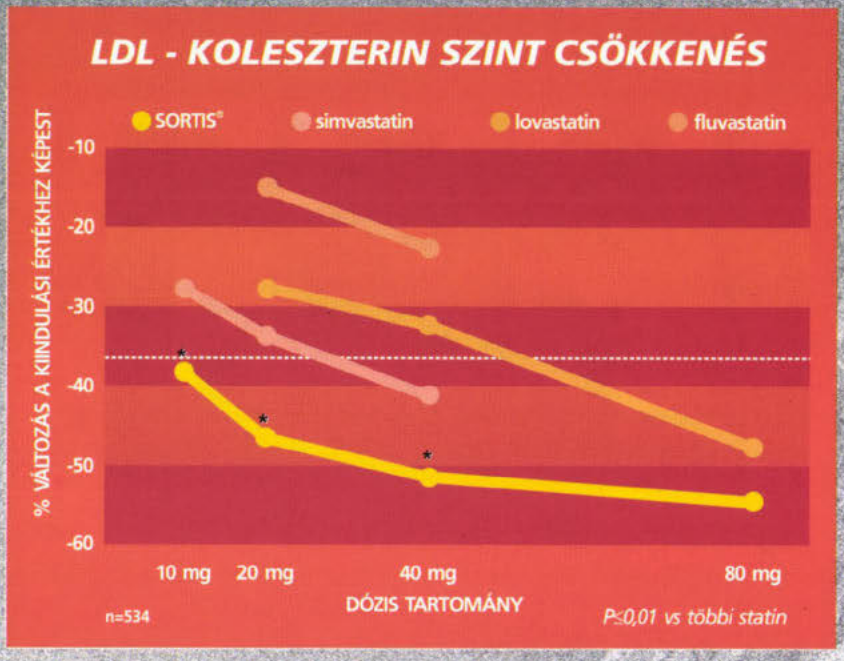
A KEVERT DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK IS EREDMÉNYESEN KEZELHETŐK MONOTERÁPIÁVAL

5 Alkalmazási előirat
6 Schrott H. et al.: A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study of Atorvastatin J. Cardiovasc. Therapeut 1998;3(2): 119-124.
7 Dart A. et al.: A Multicenter, Double-Blind, One-Year Study Compare Safety and Efficacy of Atorvastatin Versus Simvastatin in Patient with Hypercholesterolemia Am. J.Cardiol. 1997;80:39-44.
8 Davidson M. et al.: Comparison of One-Year Efficacy and Safety of Atorvastatin Versus Lovastatin in Patient in Primary Hypercholesterolemia Am. J.Cardiol. 1997;79:1475-1481.
9 Schuster H. et al.: Randomised, Double-Blind, Parallel-group Trial of Atorvastatin and Fluvastatin on Plasma Levels in Patients with Untreated Hyperlipidaemia The British Journal of Cardiology 5. 1998 (11) 598-602.

Sortis®
ATORVASTATIN

MÁR A 10 mg-os SORTIS®-SZAL ERÉLYES LDL-C CSÖKKENÉS ÉRHETŐ EL[2]

-38%



A BETEGEK 74%-a ELÉRI AZ EAS LDL-C CÉLÉRTÉKET[3]

KEVESEBB DÓZISEMELÉS SZÜKSÉGES

A TÖBBI STATINHOZ HASONLÓ TOLERÁLHATÓSÁG[4]

1. IMS Health World Review 2001.
2. Jones P. et al.: Comparative dose efficacy study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in patients with Hypercholesterolemia (THE CURVES STUDY). Am. J.Cardiol. 1998;81:582-587.
3. Data on file Parke-Davis, USA
4. Data on file Parke-Davis, USA

Sortis®
ATORVASTATIN
10 mg
KIEMELKEDŐEN HATÉKONY KEZDŐDÓZIS

Hatékony LDL-C csökkentés
-38% (2)

A BETEGEK 74%-a ELÉRI AZ EAS LDL-C CÉLÉRTÉKET (3)

A koleszterinszint csökkentés
-28% (2)

KEVESEBB DÓZISEMELÉS SZÜKSÉGES

Triglicerid szint csökkentés
-13–27% (5)(6)

KEVERT DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK IS EREDMÉNYESEN KEZELHETŐK MONOTERÁPIÁVAL

Megszakított kezelés
<2% (4)(5)

A TÖBBI STATINHOZ HASONLÓ TOLERÁLHATÓSÁG

AMIKOR A KEVESEBB JOBB...

Sortis
ATORVASTATIN

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettánként.

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK
4.1 Terápiás javallatok
A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentésére, primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (meglelel a Fredrickson szerinti IIa és IIb típusnak) javallt, ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. A Sortis továbbá homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás
Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközökben indokolt a klinikai képnek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni.
Primer hypercholesterinaemia és kevert hiperlipidaemia: A betegek többsége naponta egyszer 10 mg Sortis-szal eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás tartós kezelés során is fennáll.
Az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) ajánlása a lipidstátusra (1998): Igazolt koronariabetegségben, vagy más atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).
Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia: A kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagot egyedileg, a vér LDL-koleszterin szintjének függvényében kell megállapítani. Az adagolás 4 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin ciklosporin gyantával kombinálható, vagy az adagolás legfeljebb napi egyszer 80 mg atorvasztatin dózisháziig növelhető.
Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betege közül 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A Sortis dózisát napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be, mely egyéb lipidcsökkentő eljárás (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.
Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációira, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.
Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága- az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.
Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a a beteg türőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

4.3 Ellenjavallatok
A Sortis ellenjavallt ezen gyógyszer alkotórészeinek bármelyikével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt hatás: A kezelés megkezdése előtt és alatt is szabályos időközökben el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokon a betegeken, akiken májkárosodásra utaló bármilyen jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokat a betegeket, akiknél a transzaminázok értékei emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminázok értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.
Változmzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokinázz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvastatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatint a cytochrom P450 3A 4 metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyert tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin és azol-típusú antimikotikumok: pl. itrakonazol) együtt csak fokozott óvatossággal szabad adni. Azon gyógyszerek Sortisra gyakorolt hatása, melyek a cytochrom P450 3A 4-et indukálják (pl. fenitoin, rifampicin), nem ismert. Ugyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyan kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén. Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vércukoszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, szignifikáns klinikai interakciót nem észleltek.
Eritromicin: Egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg *eritromicin* – a cytochrom P 450 3A 4 ismert inhibitora – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.
Digoxin: *Digoxin* és a Sortis többszöri dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazma-koncentrációját a steady-state folyamán kb. 20%-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.
Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a norefiszteron és etinil-ösztradiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentrációnövekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell venni.
Colestipol: *Colestipol*és Sortis egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a két szer együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint külön-külön történő bevételkor.
Antacidumok: A Sortis magnézium- vagy alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenziókkal együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.
Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, tokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.
Fenazon: *Fenazon* mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.
Cimetidin: *Cimetidin* és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában
A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságos voltát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktázt gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin kezelésekor 20 mg/kg/nap adagolásnál az utódok fejlődésének késleltetését és a szülést követően csökkent túlélést figyeltek meg. Patkányok anyatejében a plazmaéhoz hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a szer vagy anyagcseretermékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
Nem jelentettek arra utaló nemkívánatos eseményeket, hogy a Sortist szedő betegek gépjárművezetéshez és veszélyes gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei csökkennének.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
A Sortis általában jól tolerálható. A mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a hagyta abba a kezelést. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiának tulajdonított leggyakoribb mellékhatások (1%, vagy több mint 1%): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hastájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Mint más HMG-CoA-reduktázt gátlók esetében, a Sortissal kezelt betegekben is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, mely nem vezetett a terápia megszakításához. Klinikai jelentőségű emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosa) a Sortisszal kezelt betegek 0,8%-ában mértek. Ezen enzimemelkedések dózistól függő mértékben jelentkeztek, és minden esetben átmenetinek bizonyultak. A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) szintek emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a Sortist kapó betegek 2,5%-ában észlelték. A normális felső határt több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortisszal kezelt betegek 0,4%-ában észlelték. Ezen betegek 0,1%-a szimott be egyidejű izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységéről vagy gyengeségről. Az alábbi ritkán előforduló mellékhatásokról számoltak be. Nem valamennyi tekinthető szükségszerűen az atorvasztatin kezelés közvetlen következményének: myositis, myopathia, rhabdomyolysis, paraesthesia, perifériás neuropathia, pancreatitis, hepatitis, cholestatikus icterus, anorexia, hányás, alopecia, pruritus, bőrkiütés, impotencia, hyperglykaemia és hypoglykaemia, mellkasi fájdalom, szédülés, thrombocytopenia és allergiás reakciók, pl. angioneurotikus oedema.

4.9 Túladagolás
Az atorvasztatin túladagolásának speciális kezelése nincs. Ha túladagolás fordul elő, a beteget tünetileg kell kezelni. Ha szükséges, támogató beavatkozásokat kell végezni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós próbákat, és ellenőrizni kell a szérum CPK értékeket. A hatóanyag nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialyzistől nem várható az atorvasztatin-clearance szignifikáns gyorsítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok
ATC: C10AA05
Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulás sebességét mevalonáttá, ami ide értve a koleszterint is, a szterolok előanyaga. A májban a triglicerídek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be és a szövetekhez történő továbbszállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) a VLDL-ből keletkeznek és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorok révén épülnek le. Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz és a májban folyó koleszterinszintézis gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoproteinszintet és emeli a májban lévő sejtfelszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és lebontását. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-prodúkciót és az LDL részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL receptoraktivitás mélyerhető és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre.
Egy dózis-hatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46%), az LDL-koleszterin szintet (41-61%), az apolipoprotein B-t (34-50%) és a triglicerídszintet (14-33%), és egyidejűleg változó mértékben emeli a HDL-koleszterin szintet és az apolipoprotein-A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és a kevert hiperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegre.
Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a kardiovaszkuláris események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortalitási vizsgálatok még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok
Felszívódás: Az atorvasztatin, per os bevételét követően gyorsan felszívódik. A maximális plazmaszintet 1-2 óra alatt éri el. A felszívódás mértéke a hatóanyag mennyiségével arányosan növekszik. Az abszolút biohasznosulás megközelítően 12% és a szisztémásan hasznosuló HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás kb. 30%. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló presszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≈98%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző ß-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátlóaktivitás mintegy 70%-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.
Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekében tapasztalhatókal.
Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.
Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20%-kal magasabb a C_{max} és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.
Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját a lipidekre gyakorolt hatását.
Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb.16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei
Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg) mg/tkg alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékeket alapul véve. Két évig tartó, egereken végzett vizsgálat során hímállatokban nőtt a hepatocelluláris adenomák, nőstény állatokban a hepatocelluláris carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális dózissal kezeltek, és a tkg-ra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint az emberben vizsgált legnagyobb adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az AUC (0-24) értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során - metabolikus aktivitással vagy anélkül, - és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagen vagy clastogen hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/tkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a hím ill. ill. nőstény állatok termékenységére, illetve nem mutatott teratogen hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK
6.1 Segédanyagok jegyzéke
Segédanyagok: polszorbát 80, magnézium-sztearát, hidroxi-propil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz monohidrát, kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, Szimetikon emulzió, „Opadry White YS-1-7040" (hipromellóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum), „Candelilla viasz".

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások
Tartása: szobahőmérsékleten, 20-25 °C között.

6.5 Csomagolás
30 db, 50 db, ill. 100 db (10 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „10" másik oldalán „PD155" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (20 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „20" másik oldalán „PD156" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (40 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „40" másik oldalán „PD157" jelzéssel ellátott filmtabletta.
(Parke-Davis)

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

6.7 Megjegyzés ⊕
Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
Parke-Davis GmBH, Németország, a Pfizer csoport tagja

OGYI-T.: 6542/01- 03	**(10 mg filmtabletta)**
OGYI-T.: 6543/01- 03	**(20 mg filmtabletta)**
OGYI-T.: 6544/01- 03	**(40 mg filmtabletta)**

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1401/41/2001

SORTIS 10 mg filmtabletta 30x
Fogyasztói ár: 6300 Ft
Tb. támogatás: 4410 Ft (70%)

sort-2001/VIIIII/16

Pfizer

Pfizer Kft. Budapest, 1123 Alkotás u. 53.

Posztoperatív depresszió nyitott szívműtétek után

Székely Andrea dr., Benkő Erzsebet dr., Varga Andrea dr. és Mészáros Rozália dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Nyári Ildikó dr.)
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály és Rehabilitációs Munkacsoport
(osztályvezető főorvos: Sápi Erzsébet dr.)

Koszorúér-betegség miatt végzett nyitott szívműtétet követő rehabilitációban a pszichoszociális status felmérése és szükség szerinti befolyásolása alapvető. A depresszió szignifikánsan rontja a betegség kimenetelét és növeli a halálozást. A szerzők 1998-ban intézetükben operált és a rehabilitációs programban részt vevő betegek depressziós pontszámát vizsgálták 6 héttel a kórházból való távozás után. Beck-féle depressziós tesztet (BDI) alkalmaztak. A 10 alatti BDI-pontszám tekinthető normálisnak. A következő tényezőket elemezték: életkor, nem, aortalefogás ideje, cardiopulmonalis bypass tartalma, anaesthesia módja (propofol, isoflurane vagy midazolam, valamennyi fentanyllal kombinálva), az őrzőben töltött idő, ápolási idő, cardioversio szükségessége, hypotensio, ill. neurológiai eltérések. A statisztikai elemzéshez többváltozós regresszióanalízist és varianciaanalízist alkalmaztak. A mintába 74 beteg került. A depresszió pontszámaival szignifikáns összefüggést mutatott a női nem ($r = 0,85$, $p = 0,005$) és az őrzőben töltött idő ($r = 0,76$, $p = 0,007$). Az életkor, az anaesthesia módja, a kórházi tartózkodás időtartama és a neurológiai eltérések nem mutattak összefüggést a depresszió pontszámával. Eredményeik szerint a nők és az intenzív osztályon hosszabb ideig tartózkodók a depresszió szempontjából különös figyelmet érdemelnek.

Kulcsszavak: nyitott szívműtét, anaesthesia, depresszió

Postoperative depression following open heart surgery. Rehabilitation of the patients following open heart surgery is strongly influenced by the psychological conditions. Depression plays a crucial negative role in this process. Depression score was measured in patients taking part in the rehabilitation course of our institute last year (1998), 6 weeks after discharge from the hospital. Unfortunately preoperative score was not done. Beck Depression Inventory (BI) test was used. Following factors were investigated: age, gender, cross clamp and bypass time, type of anaesthesia (propofol, isoflurane or midazolam, all combined with fentanyl), ICU stay, hospital stay, hypotension, cardioversion during hospital stay and neurological disorders. Statistical analyses were performed with forward stepwise regression and ANOVA tests. 74 patients were investigated. BI score under 10 points is considered to be normal. Depression scores were significantly affected by the gender (females: $r: 0,85$, $p = 0,005$), and the ICU stay ($r: 0,76$, $p = 0,007$). Type of anaesthesia, age, hospital stay, and neurological disorders did not affected the depression score. Our results indicate, that females and patients with longer ICU stay require special attention during the perioperative period in psychological respect.

Key words: open heart surgery, anaesthesia, depression

Az ischaemiás szívbetegségek gyakoribbá válásával párhuzamosan növekszik azon betegek száma is, akik coronaria bypass műtéten (CABG) esnek át. A CABG kardiológiai kockázatát az ischaemia súlyosságával, a beteg erek számával és a bal kamrai funkcióval (ejekciós frakció) határozhatjuk meg. A sebészeti és aneszteziológiai technika fejlődésével egyre több beteg kerül műtétre különböző társbetegségekkel (például hypertensio, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség stb.), melyek a műtéti rizikót növelik. A CABG neuropszichiátriai szövődményei közé tartozik a stroke, a posztoperatív delirium, kognitív zavarok és a depresszió (8). Az utóbbi időben egyre több tanulmány foglalkozik a CABG után fellépő depresszióval. A depressziós betegeknél magasabb arányú a nem várt szövődmények előfordulása, a rehabilitációs program sikertelensége és a mortalitás.

Tanulmányunk célja az volt, hogy a CABG műtéten átesett betegeknél megvizsgáljuk a demográfiai és perioperatív faktorok szerepét, mint kockázati tényezőt a depresszió kialakulásában.

Módszerek

Retrospektív módszerrel dolgoztuk fel 74, 1998-ban intézetünkben operált beteg adatait, akik a rehabilitációs programban részt vettek. A betegek depresszióját a Beck-féle depressziós skálával mértük, mely önkitöltő jellegű. A Beck-féle depressziós skála lehetővé teszi a depresszió súlyosságának megítélését. A kérdőív független a depresszió hátterében álló pszichés folyamatok etiológiájától, a de-

Rövidítések: CABG = coronary artery bypass grafting; BDI = Beck-féle depressziós teszt; CPB = cardiopulmonalis bypass

presszió megnyilvánulásaira koncentrál, annak kognitív, érzelmi, motivációs és szomatikus vonatkozásait egyaránt figyelembe veszi. Munkánkban a teljes változatot használtuk. Az összpontszám szerint 0–9 normáltartomány, 10–18 enyhe depressziós, 19–25 közepesen súlyos depressziós és 25 felett súlyos depressziós állapotnak tekinthető (2).

A következő perioperatív tényezőket figyeltük: életkor, nem, aortalefogás ideje, cardiopulmonalis bypass tartama, az anaesthesia módja (propofol, isoflurane vagy midazolam, valamennyi fentanyllal kombinálva), a posztoperatív őrzőben eltöltött idő, kórházi ápolás ideje, cardioversio szükségessége, hypotensio előfordulása, ill. új neurológiai eltérések fellépése.

Az adatok mint átlag ± standard deviáció, vagy százalékban szerepelnek. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Többváltozós regresszióanalízist (multiple forward regression analysis) és varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk a statisztikai elemzéshez (Statistica).

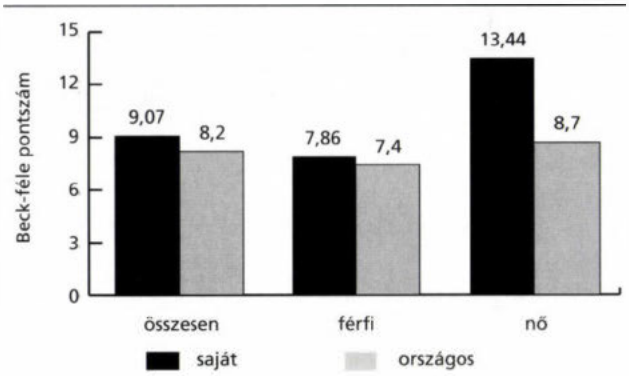
Eredmények

Az *1. táblázat* mutatja eredményeinket. Nem találtunk összefüggést a kor, az aortalefogás ideje, a cardiopulmonalis bypass ideje, az ápolási idő, hypotensio előfordulása, cardioversio szükségessége, az anaesthesia típusa és a depressziós pontszám növekedése között. Szignifikáns korreláció mutatkozott a női nemmel. A betegek 35,4%-a volt nő, depressziós értékük korrelációs koefficiense (r) 0,88 ($p = 0,0019$). Az országos mintán végzett felmérések alapján készült adatokat összevetettük saját értékeinkkel *(1. ábra)*. *Kopp és mtsai* 1992-es felmérésében 20 049 főt vizsgált, a férfiak depressziós pontszámának átlaga 6,28 ± 0,008, a nők átlaga 6,99 ± 0,07 volt (5). Az országos átlag 6,66 ± 0,001. Érdekes módon ugyanaz a munkacsoport 6 évvel később (1998) a depressziós pontszám országos átlagát, már 8,2 ± 0,1-nek találta, az átlag felett volt a népesség 37,4%-a. Betegcsoportunk átlaga 9,07 ± 6,25, nőknél 13,44 ± 7,23 férfiaknál 7,86 ± 5,43, a vizsgált betegcsoport 39,5%-ának pontszáma a normáltartomány felett van. A BDI-skála alapján súlyos depreszsziósnak tekinthető 1 beteg (1,35%; nő: 1), közepesen súlyos 5 fő (6,7%; nő: 4) és enyhe depressziós tüneteket 12 beteg (16,2%; nő: 5) mutatott. *Zonda és mtsai* adataival összehasonlítva, akik a főváros XXI. kerületében 1998-ban végeztek felmérést az affektív megbetegedések előfordulását illetően, 25 pont feletti BDI 4,0%-ban, 19–25 pontszám 3,7%-ban fordult elő (11).

1. táblázat: A depresszió és a perioperatív tényezők kapcsolata

	Átlag/%	SD	p-érték
Életkor (év)	59	8,3	0,8
Nem (nő %)	35,4	NA	0,001
CPB idő (min)	70,6	27,6	0,74
Aortalefogás (min)	39,4	15,6	0,69
Intenzív osztály (nap)	1,3	3,7	0,001
Ápolási idő (nap)	9,3	4,6	0,51
Hypotensio* (%)	21	NA	0,31

CPB = cardiopulmonalis bypass ideje; * = a systolés vérnyomásérték legalább 10 percig < 80 Hgmm; NA = nem alkalmazható; SD = standard deviáció



1. ábra: A Beck-féle depressziós skála átlagértékeinek nemek szerinti megoszlása és összehasonlítása a magyar átlagpopulációval

A posztoperatív intenzív osztályon a betegek átlagosan 1,25 ± 0,89 napot töltöttek, legrövidebb 1 nap leghosszabb 9 nap volt. Szignifikáns összefüggés ($p=0,0017$) látható az intenzív osztályon eltöltött idő és a depressziós pontszám között.

Kíváncsiak voltunk, hogy az anaesthesia típusának megválasztása befolyásolja-e a depressziós pontszámot. Isoflurane-t, propofolt és midazolamot alkalmaztunk, minden esetben fentanyllal kombinálva és pancuroniumot használva izomrelaxansként. Nem találtunk összefüggést az anaesthesia módja és a Beck-féle depressziós pontszám között.

Megbeszélés

Eredményeink megegyeznek a szakirodalomban közöltekkel. A műtétet követő depresszió egyes szerzők szerint 60%-ban fordul elő (8), és ennek egyik prognosztikus tényezője a női nem. *Czajkowski és mtsai* (3) 759 CABG-műtéten átesett beteget vizsgáltak, és azt találták, hogy a nők körében fokozottan depresszióra hajlamosít az alacsonyabb iskolázottság, a kevesebb kereset és az egyedül élés. Egyes tanulmányok hangsúlyozzák az alárendeltség, a munkahelyi stressz és a társadalmi elszigeteltség szerepét az ischaemiás szívbetegség kialakulásában, különös tekintettel a női nemre (4).

Másik pozitív összefüggésünket szintén számos irodalmi adat támasztja alá. A rövid intenzív osztályon töltött idő után a betegek hamarabb válnak önellátóvá és lényegesen csökken a posztoperatív szövődmények kockázata is (1). *Pirraglia* szerint (7) két napon túli intenzív osztályos kezelés pszichoszociális intervenciót tesz szükségessé. Ebből a szempontból a műtétet követő rehabilitáció nem elhanyagolható. *Milani és mtsai* a depressziós tünetek javulását, ill. megszűnését tapasztalták a posztoperatív depressziós betegek 66%-ánál három hónapos rehabilitációs tréninget követően (6).

Az utóbbi időben több közlemény bizonyítja azt a sejtést, hogy a kiegyensúlyozott lelkiállapotban lévő infarctusos beteg kevesebb szövődménnyel gyógyul, míg depressziós betegeknél a nem várt komplikációk gyakoribbak. *Timberlake és munkacsoportja* (10) prospektív módon vizsgált CABG-műtétre váró betegeket, majd a Beck-féle depressziós skálával megvizsgálta őket a műtétet követő 8. napon, a 8. héten és egy év múlva. A BDI-pontszám átmeneti emelkedést mutatott műtét után. A posztoperatív időszakban fellépő depresszió legjobb prediktív faktora a műtét előtti BDI-pontszám volt. Ebből két fontos tényre lehet következtetni: egyrészt a depresszió független prognosztikai tényezőként értékelendő, másrészt a depresszió műtét előtti kezelésével a szövődmények előfordulása csökkenthető. Munkánk egyik hiányossága, hogy nem álltak rendelkezésre preoperatív adatok.

Aneszteziológusként fontosnak tartottuk, hogy külön megvizsgáljuk, vajon a narkózis típusa és a depresszió között találunk-e korrelációt. A műtét alatti ébrenlét, az altatással összefüggésbe hozható depresszió, teljesítménycsökkenés, neurózis az utóbbi időben vált ismertté, bár a beszámolók ellentmondásosak. A legtöbb emlékképről a szívműtéten áteseett betegek számolnak be az összes altatás közül. Nem elhanyagolhatók a szívsebészeti anaesthesia jellegzetességei (hypothermia, extracorporalis keringés, hemodinamikai instabilitás stb.) sem. *Schwender és mtsai* (9) azt találták, hogy benzodiazepin-ópiát kombinációval altatott betegeknél szignifikánsan magasabb az emlékkép az implicit memóriában (csak hipnózissal előhívható) és agykérgi aktivitás is kimutatható, mely nem észlelhető az isoflurránnal vagy propofollal altatott betegeknél. Mivel a vizsgált betegcsoportban csak 8%-ban alkalmaztunk ilyen narkózist ezért betegcsoportunkban nem vizsgálható ez a kérdés teljes bizonyossággal.

Összefoglaló megjegyzések

A kardiológiai rizikófaktorok megállapítása mellett nem elhanyagolható a depresszió, ill. az erre való hajlam felismerése és kezelése lehetőleg már a műtét előtti időszakban. Az alkalmazott Beck-féle depressziós kérdőívvel a betegek jó megközelítéssel szűrhetők ki. Külön figyelmet igényel a nők perioperatív vezetése. Nem csak a kardiológusok, hanem a műtétet megelőző altatási felkészítő beszélgetés alkalmával az aneszteziológusok szerepe is kulcsfontosságú ennek megítélésében. Anxiolyticumok adása, ill. pszichiátriai konzultáció válhat szükségessé. A hosszabb (két napon túli) intenzív osztályos ápolást igénylő betegeknél gyakrabban kell anxiolyticus, antidepresszív gyógyszeres kezelést alkalmazni.

További prospektív vizsgálatok szükségesek a szívműtétre váró betegek műtéti előtti, ill. utáni pszichés állapotát illetően, és összehasonlítása az egyéb perioperatív szövődményekkel.

IRODALOM: 1. *Anderson, B., Higgins, L., Rozmus, C.*: Critical pathways: application to selected outcomes following coronary artery bypass graft. Appl. Nurs. Res., 1999, *12*, 168-174. – 2. *Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelsohn, M.*: An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry, 1961, *4*, 561-571. – 3. *Czajkowski, S. M., Terrin, M., Hoogwerf, B. és mtsai*: Comparison of preoperative characteristics of men and women undergoing coronary artery bypass grafting (the Post Coronary Artery Bypass Graft Behavioral Study). Am. J. Cardiol., 1997, *79*, 1017-1024. – 4. *Eaker, E. D.*: Psychosocial risk factors for coronary heart disease in women. Cardiol. Clinic., 1998, *16*, 103-111. – 5. *Kopp, M. S., Skrabski, A., Szedmák, S.*: Socioeconomic factors severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the hungarian population. J. Psychosom. Res., 1995, *39*, 1019-1029. – 6. *Milani, R. V., Lavie, C. J., Cassidy, M. M.*: Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events. Am. Heart. J., 1996, *132*, 726-732 – 7. *Pirraglia, P. A., Peterson, J. C., Williams-Russo, P. és mtsai*: Depressive symptomatology in coronary artery bypass graft surgery patients. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1999, *14*, 668-680. – 8. *Selnes, O. A., Goldsborough, M. A., Borowicz, L. M. és mtsa*: Neurobehavioural sequalae of cardiopulmonary bypass. Lancet, 1999, *354*, 1601-1606. – 9. *Schwender, D., Kaiser, A., Klasing S. és mtsai*: Anaesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and mid-latency auditory evoked potentials. Anaesthesist, 1994, *43*, 289-297. – 10. *Timberlake, N., Klinger, L., Smith, P. és mtsai*: Incidence and patterns of depression following coronary artery bypass surgery. J. Psychosom. Res., 1997, *43*, 197-207. – 11. *Zonda, T., Bartos, E., Nagy, G.*: Az affektív zavarok felmérése egy fővárosi kerület népessége körében. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1443-1447.

(Székely Andrea dr., *Budapest*, Haller u 29. 1096)

A Dimenzió Egészségpénztár **foglalkozás-egészségügyi szakorvosi** állást hirdet.

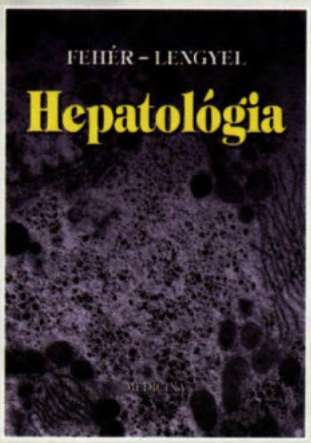
A kézzel írott önéletrajzot, valamint a szakmai bizonyítványok fénymásolatát

1013 Budapest, Krisztina krt. 32. címre várjuk.

Bővebb információ: a 48-84-670 telefonon.

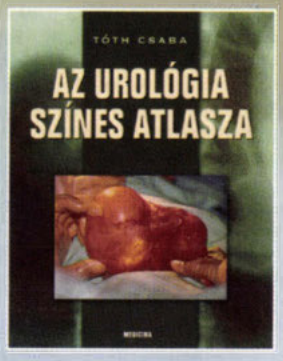
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Hepatológia
Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



E könyvből új megvilágításban ismerhetjük meg a különböző májbetegségek patogenezisét, az új diagnosztikai eljárásokat (pl. PCR-technikák, képalkotó eljárások), a legújabb gyógyszeres kezeléseket (interferonkezelés, nucleosid analógok), valamint az intervenciós és a sebészeti (májtranszplantáció) terápiás beavatkozásokat. A szöveg megértését mintegy ötszáz ábra és jól áttekinthető táblázat segíti. Belgyógyászati és gasztroenterológiai szakvizsgára készülő orvosoknak nélkülözhetetlen ismeretanyagot tartalmaz. Gyakorló orvosok, kutatók haszonnal forgathatják.

Formátum: 202 x 285 mm *Terjedelem:* 1200 oldal *Bolti ár:* 6500 Ft



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, kezelési lehetőségeit, szövődményeit.

Formátum: 202 x 226 mm
Terjedelem: 104 oldal
Bolti ár: 2700 Ft

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella, Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lídia, Vereckei András

A „Cecil Essentials of Medicine" tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine" ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.
Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

Formátum: 214 x 275 mm *Terjedelem:* 1000 oldal *Bolti ár:* 6500 Ft

MEDICINA

Szívinfarktust utánzó myocarditis

Völgyi Zoltán dr.[1], Udvardy Tibor dr.[1], Lesó Ibolya dr.[1], Hussam Saleh dr.[1], Pusztay Valéria dr.[2] és Veress Gábor dr.[3]

Gróf Esterházy Kórház-Szakambulancia, Pápa, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Völgyi Zoltán dr.)[1]
Laboratórium (osztályvezető főorvos: Pusztay Valéria dr.)[2]
Állami Szívkórház, Balatonfüred (főigazgató: Veress Gábor dr.)[3]

Mononucleosis infectiosa által okozott myocarditis szívinfarktus képében manifesztálódott, kezdetben normális vérkép mellett. Ismételt vérkép és szerológia tisztázta a diagnózist, amit nehezített az infekció által indukált akut porphyria. Fiatal beteg akut szívinfarktusa esetén minden alkalommal, együttesen fennálló infekcióra utaló tünetek mellett pedig életkortól függetlenül gondolni kell myocarditis lehetőségére. Mivel a kardiális manifesztáció megelőzheti az infekció tüneteit, ezért annak bizonyítása ismételt ez irányú vizsgálatokat tehet szükségessé.

Kulcsszavak: myocarditis, szívinfarktus differenciáldiagnosztikája, akut porphyria

Myocarditis simulating myocardial infarction. Acute myocarditis caused by infectious mononucleosis simulated myocardial infarction, initially the quantitative and qualitative blood picture was normal. Repeated blood and serological studies confirmed the diagnosis, which was altered by acute porphyria caused by infection. In each case of young patients with myocardial infarction and in older patient with coexisting infectious symptoms, myocarditis must be considered. Since the cardiac manifestation may precede the infectious disease symptoms, repeating the necessary examinations may be mandatory.

Key words: myocarditis, differentialdiagnosis of myocardial infarction, acute porphyria

Mindennapos tapasztalat, hogy akut szívinfarktusban a diagnosztikus kritériumok csak késve jelennek meg, vagy mindvégig rejtve maradnak. Esetünkben egy olyan betegről számolunk be, akinél ezek a kritériumok hiánytalanul jelen voltak, ennek ellenére a későbbi kórlefolyás során a szívinfarktus nagy valószínűséggel kizárható volt.

Esetismertetés

A 31 éves férfi beteget két nappal korábban kezdődő, egyre fokozódó, az epigastriumból a mellkasba sugárzó, ismételt analgetikumokra sem szűnő, markoló fájdalmak miatt utalták osztályunkra.

Fizikálisan hyperaemiás garatképletek, jobb oldalon submandibularisan mogyorónyi érzékeny nyirokcsomó volt tapintható. A has betapintható volt, epigastrialisan jelzett érzékenységet. A máj és a lép három harántujjal nagyobb, nem tömöttebb, sima felszínű, érzékeny volt, lázat nem észleltünk. Mellkas, natív hasi átvilágítás negatív, hasi ultrahangvizsgálat a hepatosplenomegalián kívül egyéb kórosat nem mutatott.

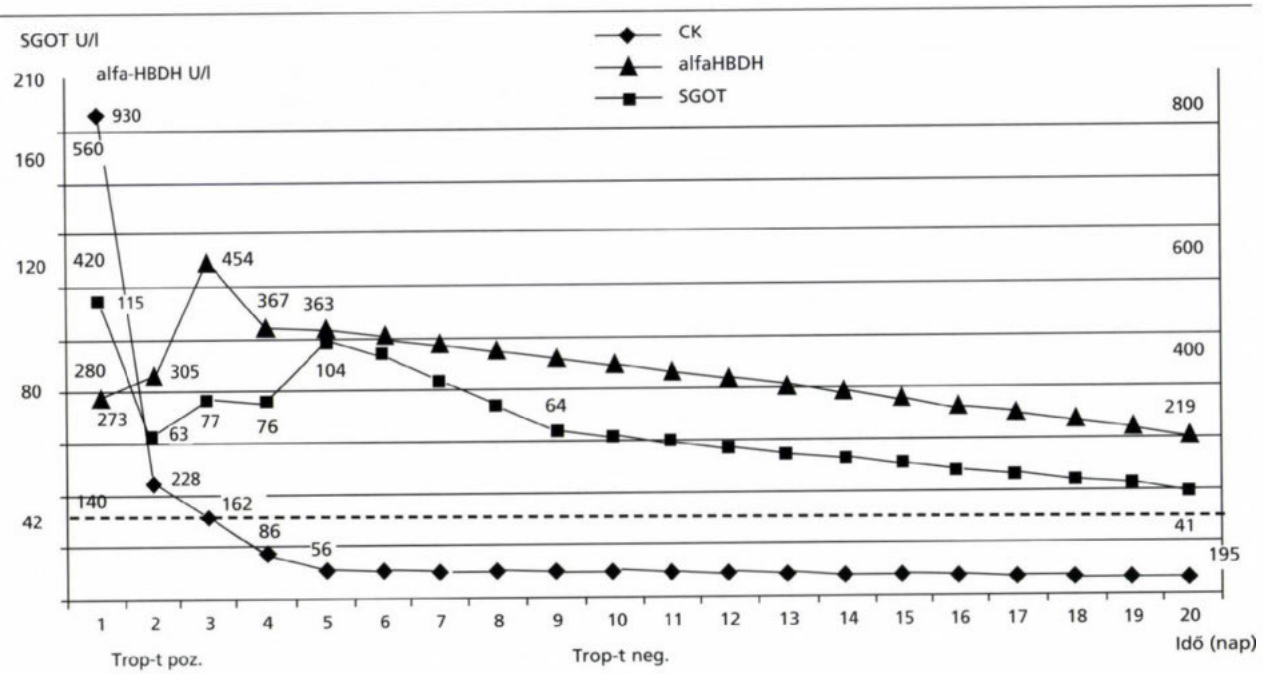
Laboratóriumi eredményeit az *1. ábrán* foglaltuk össze. Az első napon a CPK 930 (n.é.: 24–195) U/l, alfa-HBDH 200 (n.é. 60–140) U/l, SGOT 115 (n.é. < 42) U/l és a troponin-t teszt is pozitív. A következő napokban az értékek követték az infarktusban megszokottakat azzal a különbséggel, hogy a troponin-t teszt a 9. napon már negatív. Mindezek alapján a szívinfarktus lehetősége merült fel elsősorban annak ellenére, hogy az EKG szabályos volt. Az echokardiográfia szintén normális viszonyokat mutatott. A következő napon készült EKG-n az I. elvezetésben negatív T-hullám, a V1–3 elvezetésekben ST-elevációk alakultak ki pozitív T-hullámokkal *(2. ábra)*.

A következő napokban az ST-elevációk szűntek és negatív T-hullámok jelentek meg, patológiás Q-hullám egyik elvezetésben sem volt látható. Az elváltozások non-Q-infarktus képének feleltek meg.

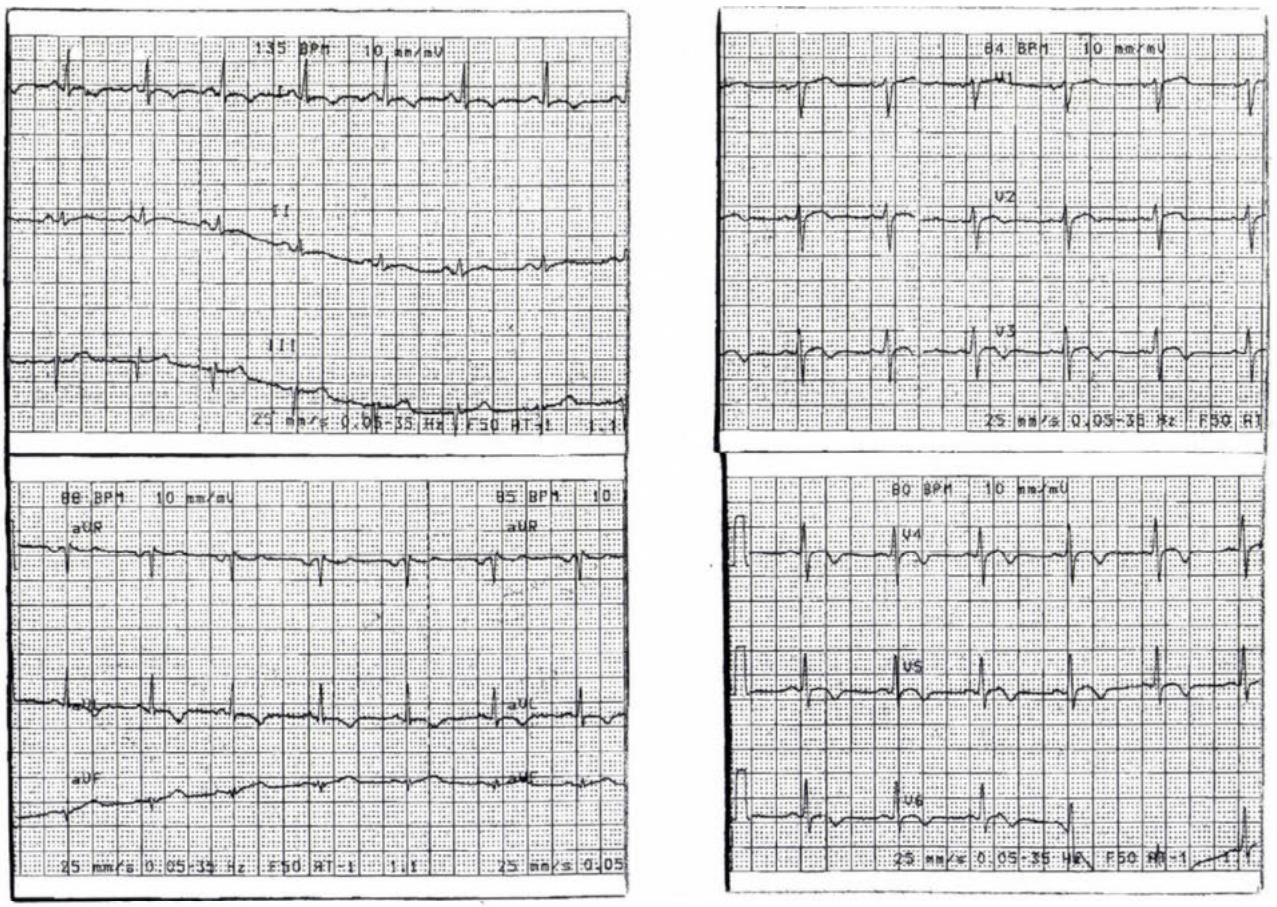
A harmadik napon a klinkai kép megváltozott, 38,5 °C láz lépett fel, a mellkasi fájdalmak szűntek, ismét intenzív hasi fájdalmak jelentkeztek, melyek kezdetben az epigastriumra lokalizálódtak, később az egész hasra kiterjedtek, majd az alhasra és a köldök körüli régiókra lokalizálódtak, a szokásos analgetikumokra nem szűntek, ismételten adott iv. pethidinre is csak átmenetileg mérséklődtek, ugyanakkor a has puha, betapintható volt.

Az időközben kialakult lázas állapot, nyirokcsomó-, máj- és lépmegnagyobbodás alapján felmerült a panaszok infekciós eredete, ezért ismételt vérkép- és szerológiai vizsgálatokat kértünk. Az eredményeket a *3. ábrán* szemléltetjük.

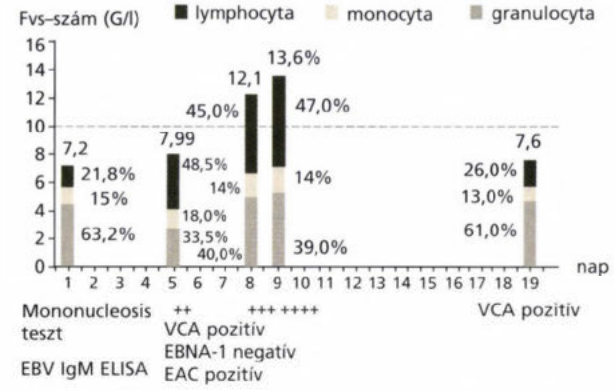
Míg felvételkor a kvantitatív és kvalitatív vérkép is normális volt, ismétlés során leukocytosist észleltünk a mononuclearis sejtek megszaporodásával, melyek többsége reaktív lymphocyta volt *(4. ábra)*.



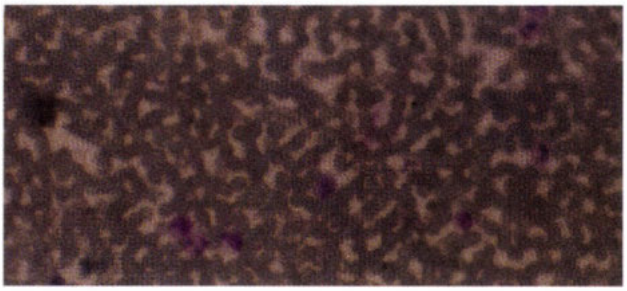
1. ábra: Enzimszint-változások



2. ábra: EKG a második napon



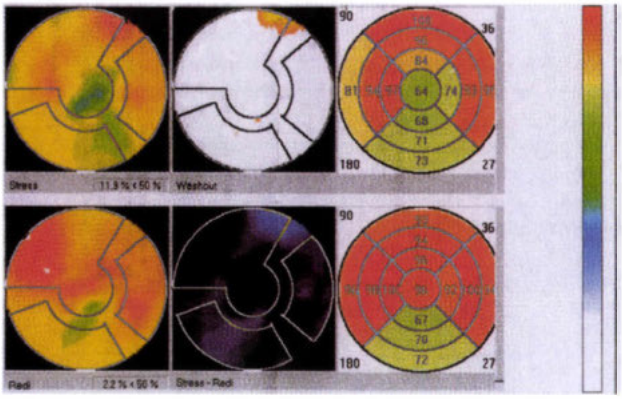
3. ábra: Vérkép- és szerológiai vizsgálatok eredményei



4. ábra: Perifériás vérkenet

A heterofil antitesteket jelző mononucleosis teszt is emelkedő titerben pozitív volt, a specifikus antitesteket kimutató ELISA-teszt szintén. Az 5. napon a VCA pozitív (CI = 2,85). Az Epstein–Barr-vírusfertőzés átvészeltségét jelző EBNA-1 negatív (CI = 0,77), míg az akut fertőzést kifejező EAD pozitív (CI = 3,69), a vérkép is normális volt. A hasi fájdalmak miatt vizsgált vizeletporfirin pozitív volt, (jégecet hozzáadása után 48 órával vörös csapadék jelent meg), a panaszok megszűnte után már negatív.

Míg a szívinfarktus diagnózisa a felvételt követő napon kétségtelennek látszott, a harmadik napon a klinikai kép változása ezt kétségessé tette, végül a mononucleosis kimutatásával a szívinfarktust elvetettük és myocarditist diagnosztizáltunk, a hasi panaszokat pedig az infekció által indukált akut porphyriával magyaráztuk. A diagnózist megerősítette, hogy a 7. napon a beteg panaszmentes, az echokardiográfia és az EKG is szabályos volt. A későbbiekben elvégzett szívizom-szcintigráfia diffúz részleges, még életképes szöveti elemeket tartalmazó károsodást mutatott *(5. ábra)*.



5. ábra: Tl–200 nyugalmi szívizomperfuziós SPECT-vizsgálat

Megbeszélés

Mononucleosisban a myocarditises szövődmény gyakoriságát nehéz megítélni, mivel az esetleges EKG-eltéréseket okozhatja láz, elektrolitzavar, hyperventilatio, az autonom idegrendszer zavara, illetve gyógyszerhatás is, és általában enyhe T-hullám abnormitásban manifesztálódik (3), másrészt nem minden esetben gondolunk rá, így felmerül annak lehetősége, hogy a szívinfarktusnak tartott esetek egy része – főleg fiatal korban – valójában myocarditis. Súlyos myocarditises szövődmény ritka, néhány esetben azonban leírtak fatális kimenetelt is (4). Szórványos közlemények vannak arra vonatkozóan, hogy a myocarditis szívinfarktust utánozhat (1, 2, 5) és a kardiális szövődmény megelőzheti a vérkép- és szerológiai elváltozásokat. Ismertetett esetünkben a myocarditis szívinfarktus képében jelentkezett, kezdetben a vérkép normális volt, a diagnózist csak az ismételt vérkép- és szerológiai vizsgálatok tisztázták. A kórisme megállapítását nehezítette az infekció indukálta akut porphyria. Mivel a betegség lefolyása jóindulatú volt, invazív vizsgálatoktól eltekintettünk.

Felmerül a kérdés hogy Epstein–Barr-vírusfertőzés milyen mechanizmussal okozott myocardialis necrosist. Az enzimemelkedés ténye ugyanis egyértelműen az irreverzíbilis myocardium károsodás jele, kérdéses azonban hogy az a szívizomsejtek vírus okozta károsodása révén jött létre, diffúz sejtelhalást okozva, vagy a fertőzés által aktivizálódott coronaria plaque hozott létre regionális myocardium elhalást. A szívizom-szcintigráfia eredménye az előbbi mechanizmus mellett szól. Külön aktualitást ad az eset ismertetésének az Európai és Amerikai Kardiológus Társaság nemrégiben közzétett közös szívinfarktus redefiníciója (7), ami a kórmegállapítás tengelyébe kétségkívül és egyértelműen a biokémiai markereket helyezte. Ez a felfogás nem vezetett osztatlan véleményazonosuláshoz a klinikusok között (6), hiszen a klinikai kép jelentősége némiképp háttérbe szorul.

Az ismertett beteg is jó példája annak, hogy a biokémiai markerek jelentőségét és ebből adódó mechanikus besorolás kényszerét a klinikai kép nem csak módosíthatja, hanem módosítania is kell szükség esetén. Az eset másik tanulsága, hogy szívinfarktusra utaló panaszok és leletek esetén fiatal betegnél mindig gondolni kell a myocarditis lehetőségére, és elsősorban Epstein–Barr-vírusinfekciót kell keresni, továbbá bármely életkorban akkor, ha a betegnek infekcióra utaló tünetei is vannak.

Mivel a kardiális manifesztáció megelőzheti a szerológiai és vérkép elváltozásokat – bár az utóbbi hiányozhat is –, ezért a diagnózist esetlegesen csak ismételt ez irányú vizsgálatok tisztázhatják.

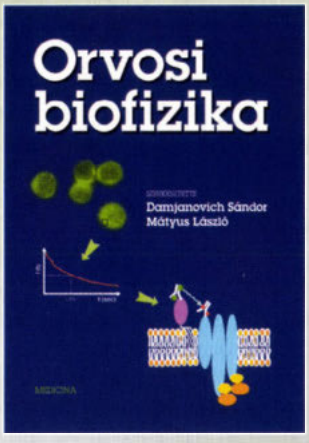
Köszönetnyilvánítás: Ezúton mondunk köszönetet Visontai Ildikó dr.-nak, az Országos Epidemiológiai Központ osztályvezetőjének a részletes szerológiai vizsgálatok, és Kármán Miklós dr.-nak a Balatonfüredi Állami Szívkórház osztályvezetőjének a szívizom-szcintigráfia elvégzéséért.

IRODALOM: 1. *Butler, T., Pastore, J., Simon, G. és mtsa*: Infectious mononucleosis myocarditis. Infection, 1981, *3*, 172-175. – 2. *Costonzo-Nordin, M. R., O. Connell, J. B., Subramarian, R. és mtsai*: Myocarditis confirmed by biopsy presenting as acute myocardial infarction. Brit. Heart J., 1985, *53*, 25-29. – 3. *Frishman, W., Kraus, M. E., Zabkar, J. és mtsai*: Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. Chest, 1977, *72*, 535-537. – 4. *Hoagland, R. J.*: Mononucleosis and heart disease. Am. J. Med. Sci., 1964, *248*, 35-40. – 5. *Tyson, A. A., Hacksnaw, B. T, Kutcher, M. A. és mtsa*: Acute Epstein-Barr virus myocarditis simulating myocardial infarction with cardiogenic shock. Sout. Med. J., 1989, *82*, 1184-1187. – 6. *Richards, M., Lainchburg, J. G., Nicholls, M. G.*: Unsatisfactory redefinition of myocardial infarction. Lancet, 2001, *357*, 1635-1636. – 7. *The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee*: Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur. Heart J., 2000, *21*, 1502-1513.

(Völgyi Zoltán dr., *Pápa*, Bella u. 9. 8500)

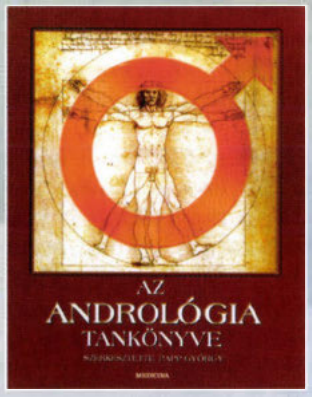
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Orvosi biofizika
Szerkesztette: Damjanovich Sándor, Mátyus László



A könyv felöleli az élő szervezetek főbb biofizikai mechanizmusainak magyarázatát és azon módszerek általános leírását, amelyekkel makromolekulák, sejtek, szervek, ill. az egész élő szervezet fizikai jellegű működése érthetővé és tanulmányozhatóvá válik. Értékes fejezete a könyvnek az információ elméleti és kibernetikai elemeket tárgyaló része is. A sok ábra a jelenségek és vizsgálatok megértését segíti elő. Külön érdekessége a könyvnek, hogy pl. a modern mikroszkópiai forradalom új orvostudományi és biológiai eredményeit olyanok ismertetik, akik maguk is részt vettek azok elérésében.

Formátum: 202 x 285 mm *Terjedelem:* 320 oldal *Bolti ár:* 3200 Ft



Az andrológia tankönyve
Szerkesztette: Papp György

A szerzők didaktikus módon foglalják össze az andrológia legkülönbözőbb aspektusait. A történeti áttekintés után a hím reproduktív szervek funkcionális anatómiájáról és mikrostruktúrájáról olvashatunk. Ezt követően ismertetik a nemzőképességi zavarok okainak és kivizsgálásának menetét, majd az andrológiai laboratóriumi vizsgálatokat, a hereleszállás zavarainak andrológiai jelentőségét, a fejlődési rendellenességek andrológiai vonatkozásait, az ondóúti gyulladások fertilitási következményeit és a férfi meddőség endokrinológiai, biokémiai, immunológiai, genetikai okait tárgyalják.

Formátum: 200 x 255 mm *Terjedelem:* 248 oldal *Bolti ár:* 3200 Ft

MEDICINA

Allergológia

Földimogyoró-allergének kimutatása az anyatejben. Vadas, P. és mtsai (Division of Allergy and Immunology, St. Michael's Hospital, Room 8-161, Victoria Wing, 30 Bond Street, Toronto, Ontario, Kanada M58 1W8): JAMA, 2001, *285*, 1746-1748.

A brit és amerikai iskoláskor előtti gyermekek közel 1%-a érzékeny a földimogyoróra. A szerzők 2 észak-amerikai kórházban végeztek 23 lactaló nőn vizsgálatokat. A szoptató nők életkora 21 és 36 év között volt. Mindegyikük 50 g pörkölt földimogyorót evett, majd óránként vizsgálták tejüket. A földimogyoró proteinjét a 23 asszony közül 11 tejében mutatták ki: utóbbiak közül egy órán belül 8, két órán belül 2 és hat órán belül 1 tejében. A földimogyoró átlagos fehérjekoncentrációja 200 ng/ml volt. A szerzők vizsgálatai szerint a földimogyoró proteinje az anyatejbe kiválasztódva rejtett módon szenzibilizálhatja a csecsemőt.

Jakobovits Antal dr.

Aneszteziológia

Mérsékelt alkoholfogyasztás és az időskorúak szívelégtelenségének kockázata. Abramson, J. L. és mtsai (Emory University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Cardiology, 1256 Briarcliff Rd NE, Suite 1 North, Atlanta, GA 30306, USA): JAMA, 2001, *285*, 1971-1977.

A nagyivás, toxikus kihatásai révén, szívelégtelenséget válthat ki. *(Ref.: Az alkoholos cardiomyopathia fogalma is, annak kimenetele is régtől közismert.)* Ám a mérsékelt alkoholfogyasztás és a szívelégtelenség kockázatának viszonya nagyrészt tisztázatlan. Miután lakossági méretekben a szívelégtelenségnek („szívbénulásnak") egyik kiemelkedő jelentőségű kockázati tényezője a szívizominfarktus (MI) és miután jelentős számú adat szól amellett, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztók az MI szempontjából a viszonylag kis kockázatúak csoportját képezik, felmerül, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás az MI kockázatának csökkentése révén a szívelégtelenség vonatkozásában is kockázatcsökkentő tényező. De felmerül az is, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás egyéb, az előbbitől független hatásmechanizmussal (talán a vérnyomás csökkentése, esetleg a szívelégtelenség klinikai attakját kivédeni képes neurohormonális folyamatok előidézése által) is csökkentheti a szívelégtelenség kockázatát.

1982 és 1996 között végzett követéses csoporttanulmányuk közelebbi céljául tűzték ki annak (elsőként!) megválaszolását, hogy vajon a mérsékelt alkoholfogyasztás – az MI-ra gyakorolt kockázatcsökkentő mechanizmuson túli folyamatoknak betudhatóan – mennyiben fokmérője az időskorúak szívelégtelenség-kockázatának.

A vizsgálatba vontak tágabb körét 2812 főnyi 65 éves vagy azt meghaladó életkorú – időskorúak otthonában, nyugdíjasházban, ill. magánlakásokban élő – new haveni lakos jelentette (olyanok, akik a még több megkérdezett közül értékelhető válaszokat adtak a strukturált, 75 oldalas kérdőíven feltett kérdésekre). A vizsgált mintát 2235 főnyire szűkítették (311 főt kiiktattak, mert válaszuk alapján kiderült, hogy előzményükben már előfordult szívelégtelenség; 219 főt, mert hiányosak voltak alkoholfogyasztásra vonatkozó adataik; amellett 47 olyan személyt, akiknek válaszaiból nagyivásra derült fény). A szűkített, 2235 főnyi, átlagosan 73,7 éves, 41,2%-ban férfi, 21,3%-ban színes bőrű sokasággal tehát a vizsgálat kezdetekor úgy számoltak, hogy az mentes mind a szívelégtelenséget már elszenvedett, mind a nagyivó időskorúaktól. Egyedeitől interjúmódszerrel gyűjtötték be a megelőző (utolsó) havi alkoholfogyasztásra vonatkozó adatokat (!). Egy hónapra visszamenően (!) a megkérdeztek 50%-a vallotta magát absztinensnek, 40,2%-a 30–600 ml, 9,8%-a pedig 630–2100 ml tiszta szeszre átszámított alkoholos ital fogyasztásról szolgáltatott adatot.

A követés 14 éve alatt mindössze 281 fő élte át a szívelégtelenség előszöri élményét. 1000 személyévre számolva, a fenti alkoholfogyasztási kategóriákban 16,1, 12,2, ill. 9,2 ilyen esemény jutott. (Kitérnek arra is, hogy noha a bázisvizsgálatot megelőző hónapban 2100 ml tisztaszesz fölött fogyasztó, 47 főnyi „nagyivó" csoportban bekövetkezett történések nyomon követése nem képezte közelebbi vizsgálatuk tárgyát, e körben 7,0/1000 személyév szívelégtelenséget tapasztaltak.) Az adatok statisztikai feldolgozása során számos körülményt (közte: a vizsgáltak nemét, iskolázottságát, BMI-jét, dohányzási szokását és mértékét, előzményében szereplő MI-át és diabetesét stb.) figyelembe véve – a szívelégtelenség tekintetében 1,00-es relatív rizikójúnak minősítve az alkoholt nem fogyasztók csoportját – a 30-600 ml tisztaszeszt fogyasztók esetében 0,79-nek, míg a 630–2100 ml tisztaszeszt fogyasztók esetében 0,53-nak találták a szívelégtelenség relatív rizikóját. Eredményeikből arra következtetnek, hogy az alkoholfogyasztásnak a mérsékelt alkoholfogyasztási kategórián belüli emelkedő mértéke az időskorúak szívelégtelenségi rátájának csökkenését eredményezi; de kedvező hatással van az összhalálozásra is, és a hospitalizáció szükségességének valószínűségét is csökkenti. A kedvező hatás a tisztaszesz (bizonyos határon belüli) növekvő mennyiségével és nem valamely italféleség (valamely alkotóinak) külön jótékony hatásával magyarázható. Statisztikai analízisük eredményeiből azt is leszűrhetőnek tartják, hogy a kismértékű-mérsékelt alkoholfogyasztás szívelégtelenséget kivédő hatása más mechanizmus(ok)on keresztül (is) érvényesül (például neurohormonális folyamatokon át), mint amelyeken keresztül az MI-rizikó csökkenését magyarázó HDLC-szint-emelkedést, thrombocytaaggregatio-gátlást, ill. fokozódó fibrinolyticus aktivitást kiváltó hatások érvényesülnek.

Végezetül több körülményre mutatnak rá, amelyekre tekintettel vizsgálati eredményeik „óvatossággal kezelendők".

[Ref.: Referens, ki – másokhoz hasonlóan – ugyanezen lap ugyanezen rovatában hasonló témájú – azaz: a mérsékelt alkoholfogyasztás cardioprotectiv hatása fölött pálcát törő – közlemények ismertetése kapcsán korábban többször érvelt amellett, miért, hogy „óvatossággal kezelendők" a vizsgálati eredmények (valahányszor

módszerbeli hibák, hiányosságok vagy csupán „lágyrészek" voltak érvként felhozhatók), ez alkalommal a szövegbe zárójelben iktatott felkiáltójelek némelyikével kívánt rámutatni a szerzők alkoholfogyasztásra vonatkozó adatgyűjtésének némely gyengéjére. Túl ezen: mivel jelen referátumának készítésével egyidejűleg készíti Alscher, D. M. és Bode, J. Chr. *„Lebererkrankungen durch Alkoholkonsum und Hepatitis-C-Virusinfektion..." c., a Dtsch. Med. Wschr., 2001, 126, 117-122. cikkének referátumát – melynek olvastán az olvasó éppenséggel azon újabb ismeret birtokába jut, hogy „abban a tekintetben" már a kismértékű, ill. mérsékelt alkoholfogyasztás is kockázatnövelő, ill. prognózisrontó, referens ezúttal is leszögezni kívánja: „Az alkoholfogyasztással kapcsolatos esetleges előnyök és hátrányok mérlegelése után az orvos feladata, hogy betegének személyre szabottan javasoljon primer prevenciós stratégiákat a cardiovascularis betegségek megelőzésére." (In: JAMA-HU, 2001, 3, 332. Kivonatos ismertetés: Arch. Intern. Med. 2000. szeptember 25. A férfiak alkoholfogyasztásában hét év alatt bekövetkezett változások befolyásolják-e a cardiovascularis betegségek kockázatát? (Összefoglalta: dr. Veres Amerilla.)]*

Péter Árpád dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A szoptatás gyakoriságát befolyásoló fő tényezők: a férj magatartásának anyai észlelése és a tejellátás. Arora, S. és mtsai (Hospital Northwestern Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA): Pediatrics, 2000, *106*, 1129.

A szerzők 245 anyától érdeklődtek a szoptatás, tápszerhasználat és a szoptatás tartama felől. A szoptatás gyakorisága 44,3% volt kezdetben, 6 hónapos korban csak 13%. A szoptatás vagy tápszerhasználat felőli döntést a terhesség alatt az első trimeszterben hozták. A szoptatás melletti leggyakrabb érvek: 1. hasznos az újszülött egészségére, 2. természetes és 3. emocionális kötődés a csecsemőhöz. A tápszeres táplálás gyakori okai: 1. a férj magatartása, 2. az anyatej mennyisége felőli bizonytalanság és 3. visszatérés a munkába. A tápszert használó anyák megítélése szerint bátorítana a szoptatásra több terhesség alatti információ a televízióban, folyóiratokban és könyvekben, valamint támogatás a családban. A szerzők megítélése szerint az akadályok (az apák magatartása, a tej mennyisége, az idő kényszere) leküzdésére szükséges minden szülővel a megbeszélés. A cél a szoptatás elérése az anyák legalább 75%-ában. Mindkét szülő felvilágosítása szükséges a terhesség előtt vagy az első trimeszterben.

[Ref.: A Münch. Med. Wschr. a fenti közleményt „Az apai emlőirigység" cím alatt ismertette. Ezek szerint a férjeknek kínos, amikor feleségük a nyilvánosság előtt kitakarja emlőit. Némelyik férfiben ez a bensőséges aktus az anya és csecsemője között féltékenységet ébreszt. Szopós csecsemő fényképét közlik „kihez tartozik az emlő" aláírással. Az Egyesült Államok egészségügyi hatóságai nagy súlyt fektetnek arra, hogy az anyák legalább 6 hónapig szoptassanak. A szoptatás csökkenti a hirtelen bölcsőhalál és a későbbi allergia kockázatát.]

Jakobovits Antal dr.

Diabetológia

A diabetesben alkalmazott szoros vércukorkontroll hatása az egészségügyi költségekre és az orvosi szolgáltatások igénybevételének gyakoriságára. Wagner, E. H., Sandhu, N., Newton, K. M. és mtsai (Mac Coll Institute for Healthcare Innovation, Center for Health Studies, Group health Cooperative, 1730 Minor Ave, Suite 1290, Seattle, Wa 98101, USA): JAMA, 2001, *285*, 182-189.

A szoros vércukor-ellenőrzés mellett végzett diabetesvezetés értelemszerűen bizonyos járulékos költségeket von maga után. Felmerül a kérdés, hogy e költségek megtérülnek-e a későbbiekben?

A probléma vizsgálatára a szerzők 4744, 18 évnél idősebb, Washington állam nyugati részén élő, valamint 1992 és 1994 között ellenőrzött diabeteses beteget vontak be tanulmányukba. Évente legkevesebb egyszer végeztek hemoglobin-A_{1C} vizsgálatot. Azokat a betegeket, akiknél ennek legalább 1%-os csökkenését találták 1992–1993 között, és akiknél e redukció a következő évben is fennmaradt, a „javult" csoportba sorolták (n = 732), akiknél pedig az említett csökkenés nem következett be, „nem javult" jelzést kaptak.

Meghatározták az említett csoportokhoz tartozó egyes betegekre jutó teljes egészségügyi kiadást, a kórházi kezelések, a szakellátásban és az alapellátásban történő megjelenések számát 1992 és 1997 között.

A „javult" és „nem javult" csoportok között demográfiai különbség nem mutatkozott. Az átlagos, teljes egészségügyi kiadások összege 685 és 950 dollár/fő közötti összeggel volt alacsonyabb a „javult" csoportban a „nem javultakkal" szemben 1994 1997 évek között [1994 ($p = 0,09$), 1995 ($p = 0,003$), 1996 ($p = 0,002$), 1997 ($p = 0,002$)].

Az alapellátás szintjén történő jelentkezések száma 1994-től 1997-ig folyamatosan, szignifikánsan kisebb volt a „javult" csoportban [1994 ($p = 0,001$), 1995 ($p < 0,001$), 1996 ($p = 0,005$), 1997 ($p = 0,004$)]. A szakorvosi ellátást igénylők száma csak 1997-ben volt szignifikánsan alacsonyabb a „javultak" körében ($p = 0,02$). A hospitalizációs ráta tekintetében egyik évben sem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között.

A vizsgálat eredményeit összegezve megállapítható, hogy felnőtt diabetesesek esetében a HbA_{1C} tartósan alacsonyabb szinten való tartása az egészségügyi költségek szignifikáns csökkenthetőségével jár.

Békési Gábor dr.

A kóros éhgyomri és terhelés utáni vércukorszint kapcsolata a 2. típusú diabetes kialakulásával egy holland populációban. de Vegt., F., Dekker, J. M., Jager, A. és mtsai (Institute for Research in Extramural Medicine, Vrije Universiteit, Van der Boechorststraat 7, 1080 BT Amsterdam, Hollandia): JAMA, 2001, *285*, 2109-2113.

Közismert, hogy csökkent glukóztolerancia esetén a diabetes mellitus kialakulásának kockázata fokozódik. Kevesebbet tudunk azonban a diabetes rizikójáról a kóros éhgyomri vércukorszintet mutató betegek között.

A szerzők célul tűzték ki annak vizsgálatát, hogy milyen a 2. típusú diabetes incidenciája az éhgyomri és a terhelés utáni vércukorszintekkel való összefüggésben.

1989 októbere és 1992 februárja között 1342 nem diabeteses, fehérbőrű, 50-től 75 éves korú, hoorni (Hollandia) lakost vontak be a tanulmányba. Ezen személyeknél az induláskor, majd 1996 és 1998 között éhgyomri és 75 g glukóz fogyasztását követően két óra múlva történő vércukorvizsgálatot végeztek.

A szerzők a diabetes mellitus kumulatív incidenciáját vizsgálták az átlagosan 6,4 éves követési periódusban a kóros éhgyomri és terhelés utáni, illetve a normális vércukorértéket mutató résztvevők közötti összehasonlításban. A diabetes diagnosztikus kritériumainak meghatározásánál a WHO 1985-ös és 1999-es irányelveire, valamint az American Diabetes

Association (ADA) 1997-es útmutatásaira voltak tekintettel.

A teljes vizsgált populációban a diabetes kumulatív incidenciája 6,1%, 8,3%, illetve 9,9% volt (WHO-1985, ADA-1997, WHO-1999). IFG (kóros éhgyomri érték) és IGT (kóros glukóztolerancia) együttes fennállása esetén a diabetes kumulatív incidenciája 64,5%-nak bizonyult szemben az eredetileg normális cukorszinteket mutatóknál talált 4,5%-kal (WHO 1999-es kritériumok). IFG, illetve IGT önmagában való előfordulásakor a kumulatív incidenciát 33, illetve 33,8%-nak találták (ugyancsak WHO 1999-es kritériumok).

A vizsgálat eredményeit összegezve egyértelmű a következtetés, hogy úgy az IFG, mint az IGT fokozza a diabetes mellitus kialakulásának kockázatát. Ez még inkább igaz a két elváltozás együttes jelenlétére.

Békési Gábor dr.

Diagnosztikai kérdések

Spinalis meningeoma a diabeteses polyneuropathia differenciáldiagnosztikájában. Weck, M., Pause, M., Pinzer, T. (Abt. Diabetes, Stoffwechsel und Endokrinologie, Klinik Bavaria Kreischa, An der Wolfschlucht 1-2, 01731 Kreischa, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 590-592.

Diabetes mellitusban előforduló sensomotoros polyneuropathiákat gyakran túl hamar diabeteses eredetűnek tartanak, ami a nagyfokú prevalencia alapján teljesen érthető, jóllehet ritkán az egyéb hasonló folyamat felismerését hátráltathatja.

A 70 éves nőbeteget 18 éve kezelik inzulinnal 2. típusú diabetes mellitus (DM) miatt, ami praeproliferativ retinopathiával szövődött és laserrel kezelték. Neurológiai tüneteire három évvel ezelőtt figyelt fel a jobb láb gyengeségének formájában, ezért ortopédiai és neurológiai vizsgálatra került sor, melyek alapján a n. femoralis és n. peroneus jobb oldali, distalisan hangsúlyozott diabeteses polyneuropathiáját állapították meg. Panaszai és tünetei egy év múlva rosszabbodtak, ezért az ágyéki csigolyák CT-vizsgálatára került sor, de discopathiára utaló elváltozás nem derült ki, így aztán a beteg újabb intézeti felvétele vált szükségessé.

A beteg belgyógyászati statusa negatív volt. Neurológiai statusából kiemelendő a Th11-től caudalis irányú distalis, jobb oldalon hangsúlyozott paraparesis, Babinski mko. pozitív volt, hasreflexek nem voltak kiválthatók.

Laboratóriumi leletei: HbA_{1c} 9,1%, éhgyomri vércukor 150 mg/dl, postprandialis érték 230 mg/dl. A 24 órás gyűjtött vizeletben 77 mg microalbumint találtak.

A lassan progrediáló lefolyás miatt ekkor térfoglaló folyamat gyanúja vetődött fel, ezért újabb vizsgálatokra került sor. A háti gerincen a thoracalis 4–5. csigolyák magasságában bal oldalon lateralisan valóban térszűkítő folyamat derült ki, feltehetően meningeoma. Igaz, hogy a háti gerincvelő kórfolyamatára fény derült, de ezzel egy időben sensomotoros autonom diabeteses neuropathia is fennállott.

A tumort teljes egészében sikerült eltávolítani, mire a korábbi tünetek folyamatosan javultak. Hét héttel később mankó segítségével járt és a lépcsőn járás sem okozott nehézséget. A DM terápiája intenzív inzulinkezeléssel optimálisnak bizonyult.

Diabeteses polyneuropathiában az alábbi leletek utalnak más etiologiájú folyamatra: 1. Egyéb szövődmények – retinopathia és nephropathia – hiányoznak. 2. Főképpen motoros insufficientia. 3. A tünetek gyorsan progrediálnak. 4. A neurológiai kiesések kifejezetten aszimmetrikusak, pl. mononeuropathia és agyideg-károsodás. 5. Optimális anyagcsere ellenére a tünetek fokozódnak. 6. A tünetek a felső végtagokon is kialakulnak. 7. Egyéb neurológiai tünetek, melyek a polyneuropathiát megelőzik. 8. Családi anamnézisben neuropathia.

A kórkép elég ritka, mivel a szerzők az utóbbi két évben két hasonló esetet észleltek hosszú ideje fennálló 2. típusú DM-ban. Spinalis térszűkítő folyamatokban az érzészavar gyakran nem tükrözi az elváltozás mértékét.

Bán András dr.

Endokrinológia

Az androgenek szerepe a nőkben. Snyder, P. J. (Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104-6149, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 1006-1007.

Az androgeneket a petefészkek és a mellékvesék szecernálják. Menopausa előtti nők petefészkének kiirtása a szérum testosteron és androsteron koncentrációjának közel 50%-os csökkenését váltja ki, ami arra utal, hogy e két hormont mind a petefészkek, mind a mellékvesék termelik. A testosteronszekréció a petefészkekben a menopausában továbbra is fennmarad, de az androsterontermelés nem. A testosteronadagolás növeli a szexuális funkciót és úgy mint az oestradiol, növeli a testosteronkoncentrációt. A dehydroepiandrosteron kezelés szintén fokozza a testosteronkoncentrációt a szubnormális szintről a normálisra, valamint serkenti a szexuális funkciókat. Panhypopituitarismusban a fiziológiás mennyiségben adott androgenek növelik a libidót, a testi erőt, az izomtömeget és a csont ásványianyag-sűrűséget.

Jakobovits Antal dr.

Prolactinoma és terhesség. Randeva, H. S. és mtsai (Department of Endocrinology, Royal Free and University College London Medical School, Anglia): Br. J. Obstet. Gynaecol., 2000, *107*, 1064-1068.

Terhesség alatt a lactotrop sejtek száma és nagysága nő. Nem szült nő hypophysisében az összes sejt 15–20%-át, normális terhesség végén pedig közel 50%-át teszik ki a lactotrop sejtek. A hypophysis felső felszíne domború a lactotrop sejt hyperplasia következtében. Terhesség alatt a prolactinszint a fogamzás előtti szint 6–10-szeresére emelkedik, ami az emlőt lactatióra készíti. Akik nem szoptatnak, prolactinszintjük 3–6 hét alatt a conceptio előtti szintre esik vissza. A terhesség alatti hyperoestrogenaemia nem csak a lactotrop sejteket, hanem a prolactinomák oestrogen receptorait is serkenti, némelyik tüneteket kiváltó daganat növekszik.

A bromocriptin biztonságos ugyan a terhességben, mégis ajánlatos a magzatot a hatásától – amennyire lehetséges – óvni. A szoptatás nem küszöböli ki a prolactinkoncentráció vagy a tumornövekedés jelentős fokozódását. Macroadenománál szoros ellenőrzés javallt, és ha a daganat nő, a bromocriptin kezelést el kell kezdeni. A legtöbb endokrinológus a terhesség minden trimeszterében ajánlja a látótérvizsgálatot. A prolactinszint prolactinomák esetén sem mindig emelkedik, esetleg még a daganat növekedése esetén sem. A daganat terhesség alatti növekedése esetén inkább a bromocriptin kezelést kell választani, mint a műtétet, amely 1,4-szeresre növeli a magzat elvesztését az első trimeszterben és ötszörösre a másodikban. A daganat gyors növekedésének lehetséges következ-

ménye a hypopituitarismus és a hypophysisapoplexia. Az apoplexia hirtelen fejfájással, meningismussal, látászavarral és hypopitutarismussal kezdődik. A daganat vérzéses infarctusa okozza, bár a nem daganatos szövetre is kiterjedhet terhesség alatt vagy gyermekágyban. Klasszikus Sheehan-syndroma is kialakulhat. A hypophysisapoplexiát megelőzendő, szülés alatt az elektív császármetszést meg kell fontolni, tüneteket okozó daganatnagyobbodás esetén. A daganat megnagyobbodásának veszélye terhesség alatt kicsi, de nagyobb microadenoma, mint macroadenoma fennállásakor. Tüneteket okozó daganat esetén biztonságosan lehet a bromocriptint alkalmazni a látótér gyakori ellenőrzése mellett.

Jakobovits Antal dr.

Genetika

A haemochromatosis (HFE) gén C282Y és H63D mutációk elterjedtsége az Egyesült Államokban. Steinberg, K. K., Cogswell, M. E., Chang, J. C. és mtsai (Molecular Biology Branch, National Center for Enviromental Health, Mailstop F-24, Chamblee, GA 30341. USA): JAMA. 2001, 285, 2216-2222.

Miután az emberi genomot sikerült szekvenciálni és minden gén helye, valamint funkciója ismert, genetikai szűrővizsgálatok, különösen a mutációk prevalenciájának és penetranciájának vizsgálata a cél. A vasraktározás egyik betegségének, a *hereditaer haemochromatosis* (HH), vizsgálata többek közt modellértékű lehet.

HH-ban a vas több szervben rakódik le, következménye cirrhosis, diabetes, cardiomyopathia és hypogonadismus. Egyike a leggyakoribb autoszomális recesszív öröklődésű betegségeknek fehérek között az USA-ban. A feltételezett prevalencia 1:200, ill. 1:500. Ha sikerül felismerni, a folyamat előrehaladása ismételt vérlebocsátásokkal lassítható. A HFE-gén a 6-os kromoszóma rövid karján található, mint MHC I. osztálybeli gén. Európai leszármazottakban két missens mutáció fordul elő, a C282Y és a H63D. A HH esetek 50–100%-ában homozygota C282Y mutáció fordul elő, jóllehet az igazi elterjedtség nem ismert; az USA lakosságának mintegy 10%-a heterozygota, emelkedett transzferrinsaturatióval, de ez ritkán fordul elő májbetegséggel együtt. A HH kis százaléka C282Y/H63D heterozygota állapotnak tulajdonítható, melynek prevalenciája a lakosság európai leszármazottaiban 1,4–2,4%.

Eddig nem vizsgálták a két mutáció prevalenciáját az USA lakosságában, az eddigi vizsgálatok kis, nem reprezentatív csoportokon történtek.

A cél az volt, hogy az USA lakosságának különböző etnikumaiban felmérjék a C282Y és H63D mutációk elterjedtségét, ezért statisztikailag ellenőrzött vizsgálatok eredményeit ismertetik, melyek alapján homozygota C282Y mutáció hozzávetőlegesen a lakosság 0,26%-ában fordult elő, heterozygota mutáció pedig 2%-ban (CD282Y/H63D). A vad típusú (WT) genotípusok közül (C282Y/WT és H63D/WT) a H63D/WT genotípus 2,5-szer volt gyakoribb, mint a C282Y/WR. A H63D mutáció homozygota prevalenciája 1,89%.

Etnikai csoportokat vizsgálva a C282Y/C282Y genotípus prevalencia 5-ször, ill. 10 × volt nagyobb nem spanyol származású fehérekben, mint mexikói amerikaiakban v. nem spanyol feketékben. A H63D/H63D genotípus nem spanyol fehérbőrűekben volt a legmagasabb és ugyanez feketékben a legalacsonyabb; a mexikói amerikaiak körében észlelt prevalencia a fenti két csoport előfordulási gyakorisága közé esett. Szignifikáns különbséget viszont csak nem spanyol származású feketékben, ill. nem spanyol fehérekben találtak. A C282/WT genotípus lényegesen gyakoribb volt nem spanyol fehérekben, mint az egyéb etnikai csoportokban.

A genotípus frekvenciájának adatai azt jelentik, hogy az USA egész lakosságának 5,4%-ában található C282Y, ill. 13,5%-ában H63D mutáció. Nem találtak különbséget a különböző etnikai csoportokban férfiak és nők között, és az életkorban sem volt különbség.

A vizsgálatok eredményei alapján C282Y homozygota prevalencia az amerikai lakosság nem spanyol származású fehér tagjaiban azonos a haemochromatosis elterjedtségével; lényegesen több adatra lesz szükség – ideszámítva környezeti és egyéb genetikai faktorokat – hogy felismerjék a haemochromatosissal asszociált mutációkat (beleértve az újabb formákat a nem európai származású populációban, elsősorban mexikói amerikaiakban és nem spanyol származású feketékben). A vizsgálatok kiterjesztése az NHANES III. program keretében folyamatban van (NHANES III-Third National Health and Nutrition Examination Survey).

Bán András dr.

Születési súly, korai környezet és genetika: heveny myocardialis infarctusra diszkordáns ikrek vizsgálata. Hübinette, A. és mtsai (Department of Medical Epidemiology, Karolinska Institutet, PO Box 281, SE-17177 Stockholm, Svédország): Lancet, 2001, *357*, 1997-2001.

A magzat retardált növekedése a koszorúér-szívbetegség fokozott veszélyével társul. Azonban mind a születési súlyt, mind a koszorúér-szívbetegséget genetikai szociális, és gazdasági tényezők befolyásolják. Azonos nemű ikerpárok tagjai között is lényeges születési súly és egyéb antropometriai különbségek vannak.

A szerzők vizsgálataikat mintegy 25 ezer azonos nemű ikerpáron végezték, akik 1886 és 1958 között születtek. Akut myocardialis infarctusban 2397 azonos nemű iker szenvedett, akik testvére élt és nem volt szívbeteg, amikor a másiknál a myocardiuminfarctust kórismézték. A betegek szignifikánsan kisebb születési súllyal, testhosszal és fejkörfogattal jöttek világra, mint a külső iker kontrollok. A diszkordáns páron belüli összehasonlítás a kontrollokkal szemben nem mutatott különbséget a méretekben, utalván arra, hogy a retardált növekedés és szívbetegség között genetikai tényezők, postnatalis környezeti faktorok vagy ezek együtt szerepet játszhatnak.

A genetikai tényezők fontos szerepet játszhatnak a születési súlyban, a koszorúér-betegségben. A genetikai befolyással inkább lehet a szívbetegséget magyarázni, mint a méhen belüli malnutritiót. Monozygota ikrekben a születési jellegzetességek és a szívbetegség előfordulása független genetikai tényezők következményei. Sejthető, hogy a magzat táplálтsági hatásokkal programozódhat, ami a születéskori nagyságot nem befolyásolja.

A szerzők eredményei a genetikai, anyai és környezeti tényezőkre utalnak a gyermek- és felnőttkorban, amelyek a magzat növekedésével társulhatnak és befolyásolhatják a születési súly és szívbetegség közti társulást.

Jakobovits Antal dr.

Gyógyszerkutatás

Térfogatpótlás acetil-keményítővel, a HES kezelés egyik lehetséges alternatívája. Asskali, F., Warnken, U., Förster, H. (Universitätsklinikum, Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2001, *126*, 1-6.

Az ismét fellángolt viták, hogy ti. a „kritikus" állapotú betegeknél (ide sorolják a sebészeti, égési, traumás, vagy septicus eredetű „kritikus" állapotokat) a volumen pótlására a kristalloid vagy kolloidális oldatok megfelelőbbek-e, azt mutatják, hogy az optimális volumenpótló szert még nem találták meg. A közlemény az útkeresés egyik új irányáról számol be.

Egy 2000-ben megjelent (DMW, 2000, *125*, 280.), a hidroxi-etil-keményítő (HES) kumulálódásával összefüggésbe hozható mellékhatásokkal foglalkozó közlemény felvetette egy jobban metabolizálódó keményítőszármazék előállításának igényét.

Erre azért is szükség volna, mert a jelenlegi választék (a dextránok és a zselatinszármazékok) mellékhatásai semmivel sem maradnak el a HES mellékhatásai mögött, ugyanakkor a klinikai gyakorlatban a HES az említetteknél előnyösebben alkalmazható.

A HES mellékhatásai kémiai szerkezetéből adódnak: a hidroxi-etil oldallánc és az alapmolekula közötti éterhíd túl erős, a szervezetnek nem áll rendelkezésére megfelelő enzimrendszer a kötés megbontására. Iv. adás után a reticuloendothelialis rendszer igen gyorsan felveszi a HES molekulákat, évekig tárolja ugyan, de funkciókárosodást csak a legritkább esetekben okoz. Legkellemetlenebb mellékhatása a testszerte jelentkező bőrviszketés.

Az acetil-keményítő (ACS) előállításával az eddig végzett farmakológiai és klinikofarmakológiai (többségében egészséges önkénteseken végzett humán II. fázis) vizsgálatok alapján úgy tűnik, sikerült a HES hátrányait kiküszöbölni és terápiás előnyeit megőrizni.

A klinikai farmakológiai vizsgálatok során az alábbi paraméterek változásait kísérték figyelemmel: a HES és az ACS szérumkoncentrációját; a HES és ACS kiválasztódását a vizeletben; a szabad acetát szérumkoncentrációt és az amilázaktivitás változását a szérumban; a sav-bázis háztartást; a vérglukózszintet és a véralvadási paramétereket.

Egyetlen esetben sem találtak eltérést s amennyire a kisszámú esetből meg lehetett állapítani, a két szer terápiás értéke azonos volt.

Az ACS bevezetését a klinikai gyakorlatba a gyógyszeripar jelenleg nem tervezi, mert raktárhőmérsékleten történő tárolás mellett, viszonylag hosszabb idő után, az oldat instabillá válik. A tárolási-stabilitási problémákat megoldó hűtőlánc kiépítése pedig gazdaságtalannak tűnik.

Nagy Gábor dr.

Intenzív betegellátás

A hidroxi-etil-keményítő és a zselatin hatása a vesefunkcióra súlyos sepsisben: multicentrikus, randomizált tanulmány. Schortgen, F., Lacherade, J-C., Bruneel, F. és mtsai (Medical Intensive-care Unit, Henri Mondor Hospital, University Paris, Paris, Franciaország): Lancet, 2001, 357, 911-916.

A vesetranszplantáció donorjaként szóbajövő agyhalottak keringésének fenntartására infundált hidroxi-etil-keményítő (HES) alkalmazása után egyes szerzők a recipiensben a vesefunkció romlását észlelték. A súlyos sepsisben, ill. septicus shockban szenvedő betegek különösen hajlamosak a vesekeringés romlására és következményes ischaemiás vesekárosodásra. Igen lényeges a kórfolyamat megelőzése, mert a már kialakult heveny tubularis necrosis prognózisa igen rossz. A prevenció fontos eszköze a nagy mennyiségű folyadék és plazmaexpander alkalmazása.

Annak megítélésére, hogy az alkalmazott expander típusa befolyásolja-e a vese működését, a szerzők három nagy francia központban összehasonlították a HES és a zselatin hatását súlyos sepsisben vagy septicus shockban szenvedő betegek veseműködésére. A központilag randomizált prospektív vizsgálat 18 hónapig tartott (1998. április–1999. szeptember) és 129 olyan, intenzív osztályon ápolt, 18 évesnél idősebb súlyos septicus vagy septicus shockos betegre terjedt ki, akinek plazmaexpander adására volt szüksége. A sepsis és a septicus shock meghatározása megfelelt az általánosan elfogadottaknak, ez, valamint a beválasztás és kizárás kritériumai részletesen megtalálhatók a leírásban. Amennyiben a vizsgálatba történt besoroláskor a szérumkreatinin- és ureakoncentráció a normális felső érték (106 µmol/l, illetve 6 µmol/l) közelében volt vagy azt meghaladta, azt renalis dysfunctio (RD) jelének tekintették.

A vizsgálat során 65 beteg kapott 6%-os HES-t (Elohes, Fresenius), 64 pedig 3%-os zselatint (Plasmagel, Fresenius). Az alkalmazás során a French National Institute of Health and Drug Safety előírásait követték, e szerint a HES alkalmazása 4 napig volt engedélyezett, a kumulatív dózis pedig 80 ml/kg volt. A zselatin alkalmazását nem kötötték limithez. A keringés romlásának jeleikor (hypotensio [systolés vérnyomás < 90 Hgmm vagy 40 Hgmm esés a kiindulási értékről], akut szervdiszfunkcióra vagy hypoperfusióra utaló metabolikus acidosis és oliguria [vizelet < 500 ml/nap]) 20 perc alatt 500 ml expandert adtak a randomizálásnak megfelelően. Ha 1000 ml expander után sem javult a keringés, akkor vasopressort alkalmaztak, ez esetben hemodinamikia monitorozás (art. pulmonalis katéter) vagy ágy melletti echokardiográfia is történt.

A betegeket 28 napig kísérték figyelemmel. Regisztrálták a vérnyomást, a centrális vénás nyomást (az estek 1/3-ában mérték), az esetleges lélegeztetést, az alkalmazott vasoactív és inotróp szerek, valamint plazmaexpander mennyiségét, az esetleges nephrotoxicus gyógyszerek adását, a szükségessé vált vesepótló eljárások számát.

A vizsgálat elsődleges célja az akut veseelégtelenség (ARF = acut renal failure) gyakoriságának megállapítása volt. ARF-nek tekintették, ha a kiindulási szérumkreatinin-érték megkétszereződött, vagy a beteg vesepótló kezelésre szorult. Másodlagosan vizsgálták a kreatinin csúcskoncentrációit, az oliguria előfordulását, az alkalmazott expander mennyiségét, az intenzív osztályon való tartózkodás időtartamát és az ottani halálozást.

A sepsist kiváltó fertőzés helye legtöbbször a tüdő volt (HES csoport 44%, zselatin csoport 52%), ez után a hasi (9% vs. 5%) és a húgyúti (9% vs. 11%) infekciók következtek. A beválasztáskor a betegek jelentős részénél (75% vs. 57%) találtak mérsékelt RD-t. Egyéb szempontokat tekintve (vérnyomás, a betegek 1/3-ánál mért centrális vénás nyomás, vasoactiv gyógyszerigény, lélegeztetés szükségessége, nephrotoxicus szerek expozíciója, vesepótló eljárások alkalmazása, az intenzív osztályon való tartózkodás ideje, a mortalitás) a két csoportot azonosnak ítélték.

A felvétel után 42 betegen észleltek ARF-et, 27 betegen (42%) a HES, 15 betegen (23%) pedig a zselatin csoportban. A különbség (p = 0,018) szignifikáns *(1. Ref. megjegyzéseit)*. Oliguria 35, ill. 23 betegen lépett fel (p = 0,025). A szérumkreatinin-koncentráció csúcsértékeinek átlaga 225 µmol/l vs. 169 µmol/l (p = 0,04) volt, a középértékek a 6. és 7. napon szignifikánsan (p < 0,02) jobbak voltak a zselatin csoportban. A vesepótló kezelésre szorultak száma azonos volt: 13, ill. 11. (Az első érték mindig a HES, a második mindig a zselatin csoportot jelenti.) Az átlagos kolloid volumenpótlás az intenzív osztályon való tartózkodás alatt 31 ml/kg (19–51) volt HES esetén (ebből az első napon

14 ml/kg [10–26]), és 43 ml/kg (19–60) zselatin esetén. A túlélési arány és annak időbeli változása megegyezett a két csoportban. Az intenzív osztályon való tartózkodás átlagos ideje mindkét csoportban 9 nap volt.

A szerzők hangoztatják, hogy a jelenleg alkalmazott plazmaexpanderek egyike sem nyújt egyértelmű klinikai előnyöket a másikkal szemben. Az európai gyakorlatban igen elterjedt HES irodalmi megítélése ellentmondásos, vitatott (microcirculatióra gyakorolt hatás sepsis vagy trauma esetén, szervdiszfunkciók, szövetekben való tartós felhalmozódás stb.). Úgy találták, hogy a mechanikus ventilatio és a HES alkalmazása növelte az ARF kialakulásának valószínűségét, míg az előzetes folyadékpótlás csökkentette azt.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy saját beteganyaguk nagy részében a sepsis és/vagy a shock miatt már a vizsgálat kezdetekor RD volt észlelhető, és a veseelégtelenség rizikója magasabb volt. Bár a két vizsgált csoport hasonló volt, mind az ARF, mind az oliguria előfordulása, valamint a szérumkreatinin csúcskoncentráció alakulása a HES csoportban volt kedvezőtlenebb. Lényeges a betegek tartós követése, hiszen szignifikáns különbség a szérumkreatinin-szintben csak a 6. és 7. napon volt észlelhető.

A HES alkalmazásakor nem érték el a maximálisan adható mennyiséget. Nem találtak összefüggést az alkalmazott dózis és az ARF előfordulása között.

A gépi lélegeztetés lényeges rizikófaktornak bizonyult, azonban szükségessége egyben eleve súlyosabb beteganyagot is jelent. A volumenvesztés krisztalloiddal történt korai korrekciója viszont védett az ARF kialakulásával szemben.

Végezetül hangsúlyozzák, hogy azon betegeknél, akik veszélyeztetettek akut veseelégtelenség kialakulása szempontjából, jobb elkerülni hidroxi-etil-keményítő alkalmazását. A krisztalloidokkal történő folyadékpótlás csökkenti a vesekárosodás valószínűségét kritikus állapotú betegekben.

[Ref.: A szerzők a volumenpótlás egyik régen vitatott és ma sem egyértelműen elfogadott, igen lényeges kérdéséhez szolgáltattak adatokat, ezért a közlemény szükségszerűen számos gondolatot vet fel.

A vizsgálat a hidroxi-etil-keményítők csoportjának csak egyik – nem túl elterjedten alkalmazott – készítményével foglalkozik, és az így levont következtetéseket extrapolálja az összes többi preparátumra. Ismerve a különböző HES oldatok igen különböző hatását (amelyre a szerzők is utalnak), az általánosítás nem helyénvaló.

A két random csoport nem volt teljesen azonos, számos kisebb-nagyobb különbség volt köztük már a beválasztáskor, például a mérsékelt RD előfordulása 75% vs. 57%, sebészi alapbetegség (feltehetően súlyosabb?) 8 vs. 2 beteg, septicus shock 23 vs. 21 beteg, vasoactiv szer adásának szükségessége 32 vs. 26 beteg, életkor 60 vs. 56 év, SAPS II. 53 vs. 50, átlagos szérumkreatinin-szint: 143 µmol/l vs. 114 µmol/l, nephrotoxicus szer adása a felvétel előtt 15 vs. 13 beteg, ARF rizikófaktor (diabetes, arteriopathia, szívelégtelenség, nephrotoxicus szer alkalmazása a vizsgálatba való bevétel előtti 48 órában) előfordulás 18 vs. 13 beteg.

A szerzők definíciója szerint az RF kritériuma: az indulási szérumkreatinin-érték megkétszereződése és/vagy vesepótlás szükségessége. Tekintettel arra, hogy a vesepótlásra szoruló betegek száma a két csoportban azonos volt, az ARF előfordulásában észlelt szignifikáns különbség (42% vs. 23%) lényegében csak a szérumkreatinin-szint különbségét jelenti, amely a hatodik és hetedik napon volt szignifikáns.

Bár a szerzők eredményei és az abból levont következtetések vitathatóak, a közlemény érdeme az, hogy ismét felhívja a figyelmet a volumenpótlás tisztázatlan kérdéseire, ezúttal egy súlyos betegcsoport kezelésével kapcsolatban.]

Tagányi Károly dr.

Képalkotó eljárások

Az emlő szonográfiája. Kossoff, M. B. (1 Bowes Avenue, Killara, New South Wales 2071, Ausztrália): World J. Surg., 2000, *24*, 143-157.

Az emlőszonográfia nagyon hasznos kiegészítője a mammográfiának és irányítója az intervenciós eljárásoknak. A legtöbb esetben az ultrahang nem az egyetlen képalkotó eljárás, de egyetlen a fiatal, terhes vagy szoptató betegeknél. A bimbót és udvarát nehéz megjeleníteni. A kötő- és izomszövet néha intenzív háttér árnyékot ad. A tejvezetékek a bimbóudvar területében nyomon követhetők az emlőszövetben. Az emlő normálisan a zsírszövettől a csak kevés echogén fibroglandularis szöveten keresztül a majdnem homogén echogén szövetig minden árnyalatot mutathat.

A cysták kerek, ovális vagy lebenyezett echonélküli, jól körülírt képletek. A jóindulatú szolid képletek kerekek, oválisak, vékony echogén tokkal. A fibroadenomák kötőszöveti stroma és hámelemek keverékét mutatják. Belső felépítésük a ráktól el nem különíthető, ehhez szövettani vizsgálat szükséges.

A zsírnecrosis megjelenése változékony. Tömlővé alakulhat, meszesedhet. A mammográfiának diagnosztikus értéke van.

Az emlőrák 4 főbb megjelenési formája: 1. szabálytalan, csillag alakú; 2. körülírt képlet; 3. diffúz oedemás; 4. meszesedett. A felszínesek a bőrt megvastagítják, behúzzák. Az emlők rákja gyakran produkál meszesedést. A jó- és rosszindulatú elváltozásokat csak a biopsziás vizsgálat képes elkülöníteni.

Az ultrahangnak jelentős szerepe van az elváltozások biopsziájának vezérlésében és a műtét előtti lokalizációban.

Jakobovits Antal dr.

A mammográfia haszna szelektált ≤ 30 éves betegek számára. Johnstone, P. A. S. és mtsai (Clinical Investigation Department, Naval Medical Center, San Diego, CA 92134-5000, USA): Cancer, 2001, *91*, 1075-1078.

A szerzők intézetükben 1997. április és 1998. december között 142 nőt vizsgáltak. Közülük 128 (90%) lelete teljesen normális volt és 14 emlőjében találtak kóros eltérést, 3-at nyilvánvalóan jóindulatúnak ítéltek, míg 11 nőt az emlőcentrumba küldtek. Ezek közül 5-nél biopsiás vizsgálat történt és az elváltozás benignusnak bizonyult, 2-t hónalji nyirokcsomó-megnagyobbodás miatt ellenőriztek és 4-et klinikai következmény nélkül megfigyeltek.

Tapintható képlet esetén az 51 mammográfia normálisnak bizonyult és 39 (77%) párhuzamban volt a szonográfiás lelettel. Két emlőben ultrahanggal egy cystát és a bimbóudvar alatti csomót találtak, amit a mammográfia nem mutatott ki.

A szerzők vizsgálatai szerint a mammográfiának kicsi a haszna fiatal nők vizsgálatában. A mammográfia a valójában ritka kóros emlőelváltozások esetén kevés információt nyújt a fizikális vizsgálattal, ultrahanggal és vékonytű-aspiratióval szemben.

A szerzők idézik a Királyi Radiológiai Kollégium 1989-es határozatát, hogy mammográfiás vizsgálatot 35 év alatti nőknél csak szigorú klinikai javallat alapján kell végezni.

Jakobovits Antal dr.

A nodularis adenosis mammográfiás és szonográfiás megjelenítése. DiPiro, P. J. és mtsai (Department of Radiology, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA): Am. J. Roentgenol., 2000, *175*, 31-34.

A szerzők 1988 és 1997 között 12 nodularis adenosis esetet kórisméztek. Négy betegnek tapintható daganata volt, míg nyolcat képalkotó eljárással mutattak ki. A betegek kora 26 és 61 év között volt. A daganatok nagysága 0,6 és 2,4 cm között ingadozott. Mammográfiával ovális vagy lebenyezett képeltek voltak. Szonográfiával lebenyezett vagy szabálytalan echoszegény képletek. A nodularis adenosis leggyakrabban menopausa előtt fordul elő. A képi megjelenés nem specifikus, ezért szövettani vizsgálat szükséges.

Jakobovits Antal dr.

Az ultrahang jelenlegi szerepe az emlő ábrázolásában. Rutner, R. C., Harvey, J. A. (Department of Radiology, University of Virginia Health System, PO Box 800170, Charlottesville, Virginia 22908, USA): Contemp. Diagn. Radiol., 2001, *24*, 1-5.

Az emlőrák nőkben a leggyakrabban kórismézett rosszindulatú daganat, és a tüdőrák után a nők leggyakrabb haláloka. Az ultrahang hasznos a mammográfiával felfedezett körülírt képletek jellemzésére, különösen, ha növekednek és 1 cm-nél nagyobbak. A szonográfia alkalmas érzékeny képletek (mastitis, tályog) vizsgálatára, amelyek a mammográfiával járó összenyomatást nehezen viselik el, továbbá az implantátumok intra- vagy extracapsularis repedésének megítélésére. Utóbbi célra azonban a mágneses rezonancia vizsgálat alkalmasabb. Ultrahanggal lehet a tűt irányítani cystaaspirációnál, vékonytűbiopsiánál. Az emlő vizsgálatára nagy frekvenciájú (7 MHz vagy nagyobb) transzducer alkalmazandó.

Az emlő bőre alatt zsírszövet van, alatta pedig a kötőszövetes mirigyes stroma, amely echogenitása heterogén. Az emlőcysták kerekek vagy oválisak, echomentesek, jól körülírtak, faluk vékony. A jóindulatú daganatok ellipszis alakúak, elölről hátrafelé mért magasságuk kisebb, mint a haránt irányú átmérőjük, 1–3 lebenyből állnak, echogén tokjuk van, hiperechogének. A rosszindulatú daganatokban kis füzérek vannak, szélük szögletes vagy lebenyezett, akusztikus árnyékuk van. Magasságuk nagyobb, mint szélességük. A típusos fibroadenoma ovális, jól körülírt, echoszegény, nincs árnyéka. Ultrahanggal megbízható módon a ráktól nem különíthető el.

Jakobovits Antal dr.

Neurológia

Epilepsziás eredetű vertigo: bizonyíték a humán frontalis kéregben lévő vestibularis reprezentációra. Kluge és mtsai (Department of Epileptology, University of Bonn Medical Center, Bonn, Németország): Neurology, 2000, *55*, 1906.

A tankönyvek szerint a vestibularis rendszer kérgi reprezentációja emberben a parietalis és temporalis kéreg bizonyos régióiban van (sulcus intraparietalis felső ajka, a temporalis lebeny hátsó-felső része, és a temporoperiatalis határterületek). A vestibularis aktivációt tanulmányozó PET-vizsgálatok azonban frontalis aktivációt is mutatnak, ami a frontalis kéreg szerepére utal. Néhány esetbemutatásban leírtak frontalis lacsiót kísérő epilepsziában nystagmust, de ezt inkább szemmozgási rendellenességnek, és nem vestibularis dysfunctiónak értelmezték.

A közleményben egy 5 éves, jobbkezes fiú kórtörténetét ismertetik a szerzők, aki súlyos, forgó jellegű szédüléses rosszullétek miatt került vizsgálatra. A rohamok 10–20 másodpercig tartottak, naponta 5–7-szer ismétlődtek, gyakran éjszaka, álmából is felébresztették. A szédülés olyan heves volt, hogy ha állva érte a rosszullét, a földre vágódott. A panaszok kezdetétől számítva 3 hónap múlva állította fel a gyermekneurológus az epilepszia diagnózisát. Az *EEG* bal oldalon frontocentrálisan szakaszos lassulásokat mutatott. Valproátot kapott, eredmény nélkül. Egy hónap múlva a vertigohoz alkalmanként a jobb felső végtag clonusos rángásai is társultak, melyeket (de nem a vertigot) carbamazepine hatásosan gátolt. A *koponya-MRI* a bal gyrus frontalis medialisban egy 16 mm átmérőjű kerek, cysticus képletet igazolt. A *neurológiai vizsgálat* során a jobb oldali végtagok koordinációs zavarán kívül más kórosat nem találtak. Az ismételt *video skalp-EEG* monitorozás egy bal frontocentrális indulású rohamot mutatott, melyet vertigo kísért. Sem ictalisan, sem interictalisan nem volt nystagmus, ill. bulbusdeviáció. Laesionectomia történt, a szövettani vizsgálat egy fibrillaris, cysticus szerkezetű, grade I. astrocytomát igazolt. A beteg 8 év óta rohammentes, a műtét következtében új neurológiai tünet nem alakult ki.

Az eset támogatni látszik azt, hogy a vestibularis rendszernek a frontalis kéregben is van reprezentációja. Az ictalis EEG-n rögzített epilepsziás jelek és a vertigo együttesen jelentek meg, az epilepsziás fókusz lokalizációja alapján a roham a tumor területéből indult ki. Ha feltételeznénk, hogy az epilepsziás működészavar intracorticalisan terjedt volna tova a hátsóbb agyterületek felé, akkor más tünetek is (motoros: gyrus praecentralis; sensoros: gyrus postcentralis) nagy valószínűséggel megjelentek volna. Persze a fehérállományon kívüli tovaterjedést nem lehet kizárni, de az EEG ez ellen szólt.

Összefoglalva: az esetbemutatás további bizonyítékot szolgáltat amellett, hogy a vestibularis rendszernek a frontalis kéregben is van reprezentációja. A frontalis kéregben lévő tumor és a vertigo között egyértelmű kapcsolatot sikerült igazolni, és a tumor eltávolítása után a rohamok megszűntek.

Mód Gabriella dr.

Romberg-jel (fejlődése, elfogadása és alkalmazása a XIX. században). Lanska, D. J. és mtsa (Veterans Affairs Medical Center, Department of Neurology, University of Wisconsin, Madison, USA): Neurology, 2000, *55*, 1201.

A Romberg-jel azt demonstrálja, hogy a proprioceptív érzékelés károsodásakor sötétben, ill. csukott szem mellett a testtartás kontrollja elvész. A vizsgált személy összezárt lábakkal áll, majd becsukatjuk a szemét. A Romberg-jel akkor van jelen, amikor nyitott szemmel a beteg meg tud állni, de csukott szem mellet inog vagy elesik.

A Romberg-jel története a XIX. századba nyúlik vissza. Kezdetben a tabes dorsalisra specifikus tünetnek tartották, és bár a neurosyphilis napjainkban már nem tartozik a gyakori kórképek közé, a Romberg-jel továbbra is a neurológiai vizsgálat fontos eleme maradt, mint a proprioceptív érzőfunkció károsodásának jelzője.

Az eredeti leírók: Marshall Hall (1790–1857), angol orvos, aki a spinalis reflexív elméletének leírásával szerzett hírnevet, 1836-ban számolt be egy olyan, súlyosan károsodott proprioceptív funkciójú beteg esetéről, akinél sötétben a testtartási kontroll elvesztését tapasztalta.

Moritz Romberg (1795–1873), német neurológus, néhány évvel Hall megfigyelése után, kb. 1840-ben a tabes dorsalist tanulmányozta. Az 1851-ben kiadott, általa írt *„Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen"* című könyvében írta le tabes dorsalisban szenvedő beteg testtartási kont-

rolljának elvesztését becsukott szem mellett, ill. sötétben. Hall leírására támaszkodva kidolgozott egy ágy mellett alkalmazható tesztet a fenti jelenség demonstrálására.

Bernardus Brach, német orvos Romberggel szinte egy időben, vagy talán még előbb leírta a fenti jelenséget egy tabes dorsalisban szenvedő betegnél. Sőt, ő még azt is megfigyelte, hogy az izomerő ezeknél a betegeknél nem csökken: az egyik páciense 5 órás gyalogutat tett meg, hogy Brachot meglátogassa. A 36 éves, tanult ember egy szép levélben írta meg orvosának tapasztalatait: „Minden lépésemre, és minden kőre oda kell figyelnem. A szememet kell használnom, hogy irányítson. Sötétben elvesztem az egyensúlyomat. ... Amikor megyek, a járás feladatára kell koncentrálnom..."

Elfogadás és alkalmazás. A XIX. sz. neurológusai a fenti tünetet hol Rombergnek, hol Brachnak és Rombergnek tulajdonították, hol pedig nem illették leírói névvel. De végül is Romberg volt az, aki megfigyelését klinikai tesztbe foglalta. Kezdetben a tünetet kizárólag a tabes dorsalisra specifikus jelnek tartották, később egyéb proprioceptív-érző károsodásnak is (pl. a különböző eredetű myelopathiák, ill. sensoros neuropathiák) tulajdonították. A XIX. sz. végi, XX. sz. eleji neurológusok a Romberg-jelet már a neurológiai vizsgálat szerves részeként használták.

Duchenne de Boulogne (1806–1875) francia neurológus ataxiáról írott cikkében hivatkozik ugyan Romberg művére, az általa is leírt, zárt szemek mellett bekövetkező egyensúlyvesztést mégsem nevezi meg Romberg-jelként. Leírja, hogy tabes dorsalisban szenvedő betegnél a betegség progressziójakor a látás is károsodik, és ekkor az ataxia fokozódik.

William Hammond (1828–1900), new yorki neurológus írt elsőként Amerikában ideggyógyászati könyvet *„A treatise on diseases of the nervous system"* címmel, és bár elismeri, hogy Romberg és Duchenne már leírták a tünetet, mégsem tulajdonítja azt Rombergnek, sőt, leír egy csaknem ugyanolyan „tesztet", és terjeszti azt amerikai kollégái körében. Hangsúlyozza, hogy a tünet független az izomerőtől, és alkalmas a tabes dorsalis és a cerebellaris ataxia elkülönítésére.

Francis Decrum (1856–1931), philadelphiai neurológus Muybridge mozgófilmkészítő segítségével neurológiai betegségben szenvedő emberek mozgását rögzítette kamerával, köztük egy tabes dorsalisban szenvedő beteg sorozatfelvételei láthatók a közleményben, akinél nyitott, majd becsukott szem mellett látványosan fokozódott az ataxia.

William Osler klasszikus, és még mindig sokat idézett művében, a *„The principles and practice of medicine"*-ben, melyet 1892-ben adtak ki, egyértelműen Romberg-symptomaként írja le azt a tünetet, mikor a tabeses beteg arcmosás közben, összezárt lábakkal, szemét becsukva egyensúlyát veszti.

Jean-Martin Charcot (1825–1893), a XIX. sz. legünnepeltebb ideggyógyásza a Romberg-jelet a differenciáldiagnosztikában alkalmazta, úgy tartotta, hogy a Romberg-jel a tabes dorsalis jellemzője, de megtalálható Friedreich-kórban, alkoholos neuropathiában, és néha hysteriában is. Felismerte, hogy alkalmas sensoros károsodással nem járó betegségek kizárására (pl. primer izombetegségek).

William Gowers (1845–1915) brit neurológus *„A manual of diseases of the nervous system"* című klasszikus könyvében egy letisztult összefoglalást ad a modern Romberg-tesztről.

A Romberg-jel használata és értelmezése napjainkban: Az optimális egyensúly a somatosensoros, vestibularis és visualis rendszer felől folyamatosan érkező impulzusok révén jön létre. Ezek közül bármelyik hiánya még nem jelenti az egyensúly felborulását, hiszen a többi még korrigálni tudja a hiányzó impulzusokat (például csukott szemmel is tudunk járni, mozgó járművön sem esünk el stb.). Ha viszont már a háromból kettő impulzus hiányzik, az egyensúly elvész, és ez a Romberg-jel alapja. 1910-ben Bárány hangsúlyozta a vestibularis bejövő ingerek szerepét az egyensúly fenntartásában, és megfigyelte, hogy féloldali vestibularis károsodáskor a beteg a károsodott oldal felé dől (a nystagmus lassú komponense irányába). Viszont krónikus féloldali vestibularis károsodáskor a kompenzáció miatt a beteg az ép oldal felé dőlhet, vagy nem is dől, ezért ilyen esetben a Romberg-tünet nem kórjelző. Korábban úgy gondolták, hogy a Romberg-jel alkalmas a sensoros, és cerebellaris ataxia elkülönítésére, holott cerebellaris károsodásban is, főként ha az a vestibulocerebellumot, vagy a spinocerebellumot érinti, jelen lehet.

A Romberg-jel az ataxia egyik típusára sem specifikus, de leggyakrabban a proprioceptív érző károsodáshoz kapcsolódik, például tabes dorsalisban, mint ahogy azt Romberg is leírta. A Romberg-teszt kevésbé érzékeny kompenzált féloldali vestibularis, ill. cerebellaris laesióban, de gyakran van jelen kétoldali vestibularis laesióban, akut féloldali vestibularis laesióban, spinocerebellaris károsodásban (különösen a vermis elülső részének és az elülső lebeny vermis körüli területének károsodásakor), és néha egyéb lokalizációjú cerebellaris károsodáskor. A rutin klinikai gyakorlatban növelhetjük a teszt érzékenységét, ha a beteg egymás elé (sarok-lábujj helyzetbe) tett lábakkal áll (nehezített Romberg). Bár a teszt standardizált, az egyes vizsgálók esetében különbségek lehetnek például abban, hogy mikor tekintik a tesztet pozitívnak (kilengéskor, mellélépéskor vagy eleséskor), cipőben legyen-e a beteg vagy anélkül, lelógatva vagy előrenyújtva legyenek-e a karok stb. Ezek a különbségek mind befolyásolhatják a teszt szenzitivitását és specificitását a proprioceptív, vestibularis és cerebellaris működészavar megállapításában.

Mód Gabriella dr.

Onkológia

Áttéti petefészekdaganatok gyermekekben: ábrázolásuk szövettani korrelációval. McCarville, M. B. és mtsai (Department of Diagnostic Imaging, 332 North Landerdale, TN 1-901-4952399, USA): Pediatr. Radiol., 2001, *31*, 358-364.

A szerzők 1970 és 1999 között 18 kórbonctanilag igazolt áttéti petefészekdaganatot találtak 3–21 éves betegekben. Műtét előtt 16 betegnél komputertomográfiás hasi és medencei, egynél ezen kívül még szonográfiás vizsgálatot és egynél csak medencei ultrahangvizsgálatot végeztek. Az elsődleges daganat colonadenocarcinoma volt 9, Burkitt-lymphoma 3, alveolaris rhabdomyosarcoma 3, Wilms-tumor 1, mellékvese-neuroblastoma 1 és retinoblastoma 1 esetben. Hat betegnek kétoldali, hétnek egyoldali, ötnek nagy, a petefészkeket is magában foglaló medencei daganata volt. Öt betegnek máshol is voltak áttétei. Teljes resectiót végeztek 14, ékkimetszést 4 esetben. A 18 beteg közül 12-ben ascites, hashártya-érintettség, pleuralis effusio, adenopathia vagy ezek kombinációja volt.

A szerzők következtetése szerint a petefészek-metastasisok gyermekekben ritkák, de kétoldali ovarialis daganat vagy a petefészektől el nem különíthető képlet és különösen más áttéti gócok jelenléte segít elkülöníteni az elsődleges ovariumdaganatoktól a metastasisokat.

Jakobovits Antal dr.

A p53 és az emlőrák. Ziyaie, D. és mtsai (Department of Surgery and Molecular Oncology, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee DD1 9SY, Anglia): Breast, 2000, *9*, 239-246.

A rák keletkezésének nincs egy meghatározott oka. Általánosan elfogadott, hogy a genetikai mutáció alapvető a malignus átalakulásban, és a p53 mutációjának klinikai jelentősége van. Az emberi rákokban – beleértve az emlőrákot is – a p53 mutáció a leggyakrabb genetikai abnormalitás, melynek gyakorisága eléri az 50%-ot. A p53 a genom daganatszuppresszor őrgénjének tekintendő normálisan, de módosulása vagy mutációja képes tumorokat indukálni. A p53 mutációk többsége az emberi rákokban előfordul.

A féktelen vagy vad típusú p53 felezési ideje kb. 20 perc, és gyakorlatilag a normális sejtekben nem mutatható ki. A nem funkcionáló, mutáció eredményeként képződött protein, ami hajlamos a daganatsejtekben akkumulálódni, kimutatható. A mutáción átesett p53 a legtöbbet ígérő diagnosztikus jel azokban a családi emlőrákokban, amelyeket a Li-Fraumeni-syndromás családokban észleltek. Ez a tünetcsoport autoszomális domináns öröklődésű családi rendellenesség, amit csont-lágyrészsarcoma, leukaemia, mellékvesekéreg, agy- és emlőrák jellemeznek. A betegség várható penetrációja 50%-os 30 éves és 90%-os 60 éves korig. A Li-Fraumeni-syndroma ugyan ritka, a p53 mutáció kimutatása klinikailag hasznos diagnosztikus eszköz.

A p53 gén elváltozása emlőrákban általában kedvezőtlen prognózisra utal. A nuclearis p53 mutáció akkumulációja nagyfokú daganatproliferációval társul, korai recidivával, halálozással a nyirokcsomó negatív emlőrákban, és általánosságban a nagyon agresszív rák jele. A p53 mutációk az összes emlőrákok 30–50%-ában jelen vannak. Ezek a daganatok agresszívabbak, prognózisuk kedvezőtlen, a jelenleg szokványos gyógyeljárásokra nem reagálnak.

Jakobovits Antal dr.

Pszichiátria

A krónikus (feszítő jellegű) fejfájás kezelése triciklikus antidepresszáns gyógyszereléssel, stressz-szabályozó terápiával és ezek kombinációjával. Holroyd, K. A. és mtsai (225 Porter Hall, Athens, OH 45701, USA): JAMA, 2001, *285*, 2208-2215.

A krónikus, feszítő jellegű vagy feszítő típusú (tension-type) fejfájás meglehetősen gyakori, a lakosság 1,5–3%-ában jelentkező kórkép. Kritériuma, hogy legalább hat hónapon át, havonta legalább 15 alkalommal jelentkezik fejfájás, komoly károsodást okoz a munkateljesítményben és általában komoly kockázatot jelent a fájdalomcsillapítókkal történő abusus szempontjából. Ez a fejfájás kb. kétszer olyan gyakori nők körében, mint férfiaknál (így a megadott prevalenciaérték kisebb száma férfiakra, a nagyobb a nőkre vonatkozik).

Ezt a fejfájást meglehetősen nehéz kezelni, különösen az alapellátásban. Antidepresszáns gyógyszerelés, ill. viselkedésterápiás stresszredukciós technika a szokásos eljárás, de eddig egyetlen korszerű és szakszerű terápiás kísérlet sem történt a hatékonyság bizonyítására. A szerzőcsoport igen körültekintően tervezte meg ezt a vizsgálatot. Két ohioi ellátóhely minden olyan betegét bevonták a vizsgálatba, akik egy két és féléves periódusban kezelésre jelentkeztek és megfeleltek a kórkép nemzetközi kritériumrendszerének. Ezt a betegpopulációt randomizált módon három csoportra osztották, mindhárom csoportban placebokontrollt is alkalmaztak. Kétféle triciklikus antidepresszánst használtak (ha egy hónap után az amitriptilin kezelés nem volt megfelelő, akkor nortriptilinre tértek át), a pszichológiai kezelés rövid stressz-szabályozó kezelésből állt, amelyben három alkalommal (minden beteg három ambuláns találkozásban részesült, majd többszöri telefonkontaktusban követték állapotát) relaxálni tanították őket, ill. a fejfájás kezelésére irányuló kognitív küzdési technikákat tanultak. E kezelések során házi feladatokat is kaptak, amelyekhez magnetofonkazetták és írásos anyagok is rendelkezésükre álltak. A harmadik csoport kombinált kezelést kapott.

Minden beteg naplót vezetett fejfájásairól, meghatározva ezek tartamát és erősségét, és ezt a kezelés előtt, alatt és után is folytatta. A közlemény részletesen leírja mind az alkalmazott kezelési módszereket, mind a hatásvizsgálathoz nyert adatok jellegét és a különböző kezelési, ill. ellenőrzési csoportokat (amelyekből természetesen egyes esetek kimaradtak, így végül 144 esetet elemeztek).

Mind a gyógyszeresen kezelt csoport, mind pedig a stressz-szabályozási technikával kezelt csoport szignifikánsan javult a placeboval kezelt csoporthoz képest, a hat hónap múlva bekövetkező értékelésnél. A javulás gyorsabban állt be a gyógyszerrel kezelt csoportban, mint a pszichológiai technikákkal kezeltben. A legjobb eredmények a kombinált kezelésben részesülő betegekben voltak, ezeknek javulási mértéke szignifikánsan jobb volt, mint akár a gyógyszeresen, akár a pszichológiai módszerrel kezelt csoporté.

A szerzők szerint ez az első randomizált, placebokontrollált hatásvizsgálat, amely tenziós típusú fejfájás kezelésére vonatkozik. Ennek is vannak módszertani korlátai, de az adatok jól valószínűsítik a két kezelési forma hatékonyságát, ill. a kombinált kezelés fölényét.

Buda Béla dr.

Az orbáncfű hatásossága major depresszióban – randomizált klinikai vizsgálat. Shelton R. C. és mtsai (Department of Psychiatry, Vanderbilt University, Nashville, Tenn, USA): JAMA, 2001, *285*, 1978-1986.

Az orbáncfű kivonata széles körben használatos a depresszió kezelésében. Huszonhárom randomizált vizsgálat metaanalízise 1757 depressziós járóbeteg adatait feldolgozva az orbáncfüvet a placebonál szignifikánsan jobbnak, és a standard antidepresszívumokkal összehasonlítva is hatásosnak találta. Az eddigi klinikai vizsgálatoknak azonban súlyos metodikai hiányosságai voltak (a standard diagnosztikai eszközök hiánya miatti heterogén vizsgálati populáció; standardizált tüneti becslőskálák használatának hiánya; viszonylag rövid vizsgálati időtartam; gyakorlatlan kutatók; az összehasonlításkor használt antidepresszívumok inadekvát alacsony dózisa; plazmakoncentráció monitorozásának hiánya, és nem bizonyították meggyőzően a szer hatásosságát.

A közleményben ismertetett vizsgálat célja a standardizált orbáncfűkivonat antidepresszív hatékonyságának, biztonságosságának és tolerálhatóságának összehasonlítása placeboval (kettős vak módon) major depressziós járóbetegek kezelésében, valamint külön elemezték az orbáncfű hatásosságát viszonylag enyhe, kezdődő depresszióban.

Kétszáz beteg vett részt a vizsgálatban, 98-an kaptak 900 mg orbáncfűkivonatot naponta 4 héten át, illetve elégtelen terápiás válasz esetén 1200 mg/napra növelték az adagot a kö-

vetkező 4 hétben, 102-en kaptak mindvégig placebót. A fő mérési eszköz a Hamilton depressziós skála (HAM-D) volt, használták még a Beck-féle depressziós önbecslő skálát, a Hamilton szorongás skálát, a globális funkcionális becslőskálát, és a globális klinikai súlyosságot és javulást becslő skálát.

A két kezelési csoportban a terápiás választ (ennek definíciója a HAM-D pontszám legalább 50%-os csökkenése) mutatók aránya nem különbözött, az orbáncfüvet szedők csoportjában a remissziót (HAM-D pontszám 7 vagy kevesebb) elérők száma szignifikánsan nagyobb volt. Az orbáncfű biztonságos és jól tolerálható volt. A fejfájás volt az egyetlen mellékhatás, amely gyakrabban fordult elő az orbáncfüvet szedők csoportjában.

Az enyhe depressziósok csoportjában (n = 110; HAM-D pontszám medián 22) nem volt szignifikáns különbség a két kezelési alcsoport között sem a terápiás választ, sem a remissziós rátát illetően. A részletes statisztikai analízisek sem támasztották alá, hogy a major depressziós betegek klinikai csoportjában az orbáncfűnek szignifikáns antidepresszív vagy szorongáscsökkentő hatása lenne placebóval összehasonlítva.

A vizsgálat korlátai természetesen gátolják az eredmények általánosítását: a depresszió átlagos időtartama több, mint két év volt a betegcsoportban. Különböző típusú betegpopulációkban kellene további vizsgálatokat végezni az orbáncfű hatékonyságára vonatkozóan.

Linka Emese dr.

Pszichiátria és technológiai fejlődés: javaslatok fejlődő országok számára. Sartorius, N., Emsley, R. A. Lancet, 2000, *356*, 2090-2092.

Az elmebebetegségek kezelésére és gyógyítására minden ilyen betegnek egyértelműen joga van, amit a humanitárius szempontok mellett a WHO programja is tartalmaz. A modern technológia egyre kedvezőbb feltételeket teremt a gyógyításhoz, a fejlődő országok helyzete azonban a legtöbb esetben ezt a megfelelő szinten alig vagy nem teszi lehetővé. A szerzők a bevezetőben ennek okaként az ezekben az országokban gyakran jelentkező járványokat, természeti katasztrófákat, a szinte állandó – bár különböző mértékű – éhezést, törzsi villongásokat teszik felelőssé, amit súlyosbít a szegénység, a szervezetlenség, a hírközlő rendszer nem eléggé fejlett volta, az egészségügyi személyzet képzetlensége és hiánya és az a tény, hogy a felsoroltak következtében nagy tömegek kénytelenek lakóhelyüket hirtelen elhagyni. Így érthető, hogy a modern diagnosztikus eszközök nem mindig állnak rendelkezésre, és a szerzők által is fontosnak ítélt egészségügyi felvilágosítás hiányos. A kormányzatok feladata nem csak az egészségügy finanszírozása, hanem a finanszírozási súlypontok meghatározása és az egészségügyi kérdések népszerűsítése is a médiumokon és a civil szervezeteken keresztül.

Reorganizálásra szorul nem csak a gyakorlati egészségügy, hanem a tudományos munka és a kutatás is. Az eddigiekben általában a fejlődő országokban kapott kutatások ismétlésével, esetenként a gyógyszergyárak által rendelkezésre bocsátott gyógyszerekkel elvégzett vizsgálatsorozatokkal, továbbá etnokulturális különbségekkel, és néhány esetben az elmeegészségügy szervezésével foglalkoztak.

A szerzők hasznosabbnak látnák, ha a vizsgálatok az elmebetegségek felismerésére, a diagnosztikus lehetőségekre és a kezeléssel elért eredményekre vonatkoznának, valamint azon összefüggésekre, amelyek az általános szomatikus megbetegedések és elmebetegségek között fennállhatnak, hangsúlyozva a modern diagnosztikus eszközökkel kapott eredményeket. Ugyancsak a szerzők véleménye szerint jobban elősegítené az elmeügyi programokat, ha a fejlődő országokban a városi és vidéki lakosság (pszichés) állapotában kialakuló különbségeket vizsgálnák egyszerű epidemiológiai statisztikák helyett.

Megváltoztak az egészségügyi háttér igényei is. Az elavult, nagy kórtermekkel rendelkező kórházak helyett nem csak modern kórházakra van szükség, hanem a megelőzést lehetővé tevő hálózatra is. Ez természetesen együtt kell járjon a felvilágosító munka intenzívebbé válásával, amihez megfelelő számú és képzettségű, megfelelően dotált és erkölcsi megbecsülésben is részesülő egészségügyi személyzet szükséges.

Az elavult törvények helyett az egyént és családját védő új törvények szükségesek. E tekintetben néhány, a szerzők által nem név szerint említett fejlődő ország dicséretes előrelépést tett. Mindehhez a fejlődéshez az egyes országok anyagi forrásain kívül a nemzetközi pszichiátriai szervezetek „lobbyzására" is szükség van.

Szilágyi Á. Katalin dr.

Sebészet

Hátulsó retroperitoneoscopos adrenalectomia: 5 év alatt megtanult feladatok. Walz, M. K. és mtsai (Klin. und Poliklin. f. Allgemein- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, Németország): World J. Surg., 2001, *25*, 728-734.

A mellékvesék endoszkópos műtéte rövidesen 10 éves múltra tekint vissza. Az eddigi beszámolók a hagyományos műtétekkel szembeni előnyöket emelik ki, ezek a posztoperatív fájdalom jelentős csökkenését, a minimális vérvesztést, a rövid intézeti benntartózkodást és az alacsonyabb költségeket hangsúlyozzák.

Az esseni szerzőcsoport összefoglaló közleményében 130 betegen végzett 142 hátsó retroperitoneoscopos adrenalectomia eredményeit ismerteti, különös tekintettel az utolsó 5 évben végzett változtatásokra. A prospektív tanulmány 52 férfi és 78 nő – életkoruk 49,1 ± 14,9 év – műtéti eredményeit tárgyalja. A mellékvese betegségei közül döntő többségben az elsődleges adrenalis tumorok (120 eset) szerepeltek, ezek között is a legnagyobb számú (46 eset) a Conn-adenoma volt. Másodlagos mellékvesetumor, illetve metastasis miatt 2–2 esetben történt műtét, ACTH-dependens bilateralis mellékvese-hyperplasia 10 esetben fordult elő anyagukban. Jelentősebb különbség az adrenalectomia oldallokalizációját illetően nem volt, 12 esetben kétoldali volt a műtét. Az eltávolított daganatok nagysága csak 5 esetben volt 4 cm-nél nagyobb, zömmel arra törekedtek, hogy ennél kisebb nagyságú tumorokat távolítsanak el retroperitoneoscopiával.

A 142 műtétből intraoperatív szövődmény (conversio szükségessége, pleuralis sérülés, illetve vérnyomáskiugrás) 5%-os volt (a hasfal időleges relaxatiója, illetve hypaesthesiája, haematoma, műtéti hernia). Műtéti halálozás nem volt, de a 27 hónapos nyomon követés során 7 betegük meghalt, 6 malignus folyamata következtében, egy 80 éves betegük pedig stroke következtében 2 évvel a phaeochromocytoma eredményes műtéte után.

A műtéti idő 101 ± 39 perc volt, és ez a tumor típusától, nagyságától, a nemtől és a resectio kiterjedtségétől függött. Huszonhárom adrenalectomiát (17%) 1 órán belül tudtak elvégezni.

A szerzők részletesen elemezik az elvégzett műtétek oldaliságát, mivel a jobb oldali műtétek során jobban oda

kell figyelni a vena cava posterior közelsége miatt. A kezdeti időszakban – amikor még a begyakorlottságuk kisebb volt – a jobb oldali adrenalectomiák műtéti időtartama a 240 percet is elérte, szemben a bal oldali műtétek maximálisan 120 perces időtartamával. A 30. betegtől számítva a műtéti időtartamok a jobb oldali adrenalectomiák esetében is jelentősen csökkentek. A műtéti vérvesztés csekély, 54 ± 72 ml volt. A betegek analgeticum igénye igen alacsony volt, piritramid készítményt átlagosan 6 mgos adagban adtak, a betegek fele egyáltalán nem szorult rá. Az átlagos intézeti benntartózkodás 3 napot vett igénybe.

Tapasztalataik alapján a szerzők a hátsó retroperitoneoscopos adrenalectomiát biztonságos módszernek tartják.

Iványi János dr.

Sebészi döntéshozás idős betegeknél: a biológiai kor jelentősége. Farquharson, S. M., Gupta, R., Heald, R. J. és mtsa (Colorectal Research Unit, North Hampshire Hospital, Basingstoke, Hampshire, Anglia): J. R. Soc. Med., 2001, *94*, 232-235.

A perioperatív kezelési lehetőségek folyamatos javulásának köszönhetően a sebészek egyre nagyobb beavatkozásokat végeznek egyre idősebb betegeken. Mégis idős korban a betegek kiválasztása nem könnyű feladat, és a mortalitási adatok sem mindig felelnek meg a valódi életkor szerint várható rizikónak idős korban. A betegek műtétre történő kiválasztása fiziológiai vizsgálatokon alapszik, rizikófaktorok előzetes figyelembevételével. Ugyancsak fontos a beteg és orvosa közötti konzultáció a döntés meghozatala szempontjából.

Fontos körülmény, hogy a betegek kronológiai és a biológiai kora sokszor eltér egymástól. A szerzők úgy gondolják, hogy a beteg biológiai korának megítélése igen fontos egy műtéti indikáció felállításánál. 1999-ben ismertettek egy egyszerű besorolási rendszert az idős betegek részére. Ez a beteg megjelenése és életvitele alapján ad lehetőséget a biológiai állapot felmérésére. Nem szükséges hozzá fiziológiai felmérés vagy kérdőív kitöltése. Az 5 csillaggal jelzett besorolásban az egy csillag a legrosszabb, az öt csillag a legjobb biológiai állapotot reprezentálja. Az 5 csillagos kategóriába tartoznak a fizikálisan és szellemileg intakt egyének, akik önmaguk teljes ellátásra képesek. Az 1 csillagos besorolást az ágyhoz vagy székhez kötött, önmaguk ellátására képtelen betegek kapják. A kettő közötti átmenet stádiumai adják a további három kategóriát. A munka célja annak a hipotézisnek az igazolása, hogy a betegek besorolása – biológiai kora – nagyban befolyásolja a sebészi döntéshozatalt.

Húsz orvosnak kellett véleményezni 10 különböző sebészi állapotban lévő beteg esetét, mind az öt csillagnak megfelelő besorolásnak megfelelően külön-külön. Így összesen 1000 analízist értékeltek. A 4 és 5 csillagos kategóriában 266 esetben javasoltak műtétet, szemben az 1 és 2 csillagos kategória 55 javaslatával. Érdekes megfigyelés az is, hogy míg a gyakornokok az esetek felében javasoltak műtétet, addig a tapasztaltabb konzultáns sebészek csak az esetek 1/3-ában. Ugyanakkor azoknál az eseteknél, akiknél a műtéti kockázat ugyan magas, de műtét nélkül a beteg halála várható, ez az arány megfordult a konzultánsok javára (37 vs. 33%).

Ugyancsak komplex kérdés a műtéti indikáció felállítása tudott malignus betegség esetén. Ha például egy műtét csak 25%-os esélyt teremt a gyógyulásra és ezt egy 15%-os műtéti mortalitás mellett kínálja, akkor ezt feltétlenül mérlegre kell helyezni a műtét nélküli várható túléléssel és életminőséggel szemben. Egy várható 2 éves, komolyabb tünetek nélküli túlélés másként értékelendő egy 30 éves és másként egy 80 éves betegnél.

[Ref.: Összegzésként a referáló véleménye egyezik a szerzőkével: a beteg biológiai kora igen fontos paraméter és befolyásoló tényező a műtéti indikáció felállításánál és a műtét jellegének megválasztásánál.]

Ondrejka Pál dr.

Szexológia, Szexuálpatológia

Halál a heverőn. Neumaier, J. (cím nincs): Münch. Med. Wschr., 2001, *143*, 18-19.

A szívkoszorúér-betegek 78%-ának potenciaproblémái vannak. Növekszik az erekciózavarok veszélye a korral ugyanúgy, mint a koszorúér-szívbetegségek rizikója. Más veszélyeztető tényezők is közösek a két betegségnél: a cukorbetegség, hypertonia, hypercholesterinaemia és a dohányzás növeli a szív- és keringési betegségek, valamint az erekciózavarok kockázatát. A diabetesesek mintegy 60% és a hypertoniások 50%-a erectilis dysfukcióban szenved. Egyes gyógyszerek, mint a béta-receptor-blokkolók kedveznek az erectilis dysfunctio kifejlődésének. A dohányzás és béta-receptor-blokkoló szedése háromszorosra növeli az erectilis dysfunctio rizikóját a béta-receptor-blokkolókat szedő, de nem dohányzókkal szemben.

Minden koszorúér-szívbetegséget erectilis dysfunctio előzhet meg. Ez annyira jelentős, hogy erekciózavar esetén a szív-keringési rendszer állapotát ajánlatos vizsgálni. A potenciaproblémák első előjelei lehetnek a bekövetkezendő szívproblémáknak. A testi megerőltetés, az orgasmus a pulzust átmenetileg 120–130-ra és a vérnyomást 150–180 Hgmm-re emeli. A nemi élet a szív számára rendszerint nem jobban megerőltető, mint a normális mindennapos igénybevétel. Az infarktusos betegek ismét szexuálisan aktívak lehetnek, ha nem is az első napon. Közösülés közben a szívinfarktus ritka, az összes hirtelen halálnak csak 0,2–0,6%-át teszi ki. Közösülés után két órával az infarktusveszély enyhén fokozott, 3 órával később pedig nincs rizikónövekedés, összehasonlítva más nem dohányzó 50 évesekkel.

A félrelépés a férfiak szívét erősen megterheli. Ez teszi ki a közösülési halálozások nagy részét. Idősebb férfiak nagyon fiatal nőkkel szórakozva feltűnően gyakran halnak meg.

A sildenafil (Viagra) enyhe értágító. Szedése a szokványos adagban nem növeli a cardiovascularis betegség, szívinfarktus vagy a halálesetek gyakoriságát. A szív- és érrendszeri betegség nem ellenjavallata a sildenafil kezelésnek, de nitráttartalmú gyógyszert semmi esetre sem szabad bevenni, mert a vérnyomáscsökkenés fokozódik.

Jakobovits Antal dr.

A női genitalis csonkítás: mit lehet tenni? Eke, N. (27 Old Aba Road, PO Box 5575, Port Harcourt, Nigéria): Lancet, 2000, *356*, S57.

A női nemi szerv csonkításának, amit szépítve „női circumcisiónak" neveznek, áldozatul esők száma meghaladja a 135 milliót. A barbár gyakorlat anatómiai kiterjedését megkísérelték osztályozni. Az elkövetők nem tudják, mit tesznek. Az azonosított típusok összhangban vannak a csonkítás terjedelmével, a subtotalis clitoridectomiától az infibulatión keresztül az introcisióig, amelynél a gát ketté hasított.

A női genitalis csonkításról az első írásos feljegyzés Krisztus előtti 163-ból származó görög papiruszon talál-

ható. Ez az emberáldozat egyfajta pótlása volt. Ezt a szadista és céltalan beavatkozást érzéstelenítés nélkül és az asepsist tekintetbe nem véve végzik. A szövődmények: csonkulás, vérzés, fertőzés, beleértve a tetanust, obstructio. Három lány elvérzése után az Egyesült Királyságban 1985-ben ezt a gyakorlatot betiltották. A hüvelyi hegesedések miatt gyakran válik szükségessé a császármetszés. A költségesség, a tiltakozások ellenére sok kormányzat vak maradt e szokással szemben. Könnyebb felsorolni a tiltó országokat, mint az Egyesült Királyság, Belgium és Svédország, mint az elnézőket, ide értve az Egyesült Államokat. Az afrikai országok közül Szenegál tiltotta meg elsőnek 1998 decemberében ezt a szörnyűséget. A legnotóriusabb országok Egyiptom, Szudán, Szomália, Etiópia és Eritrea, ahol a beavatkozás legbrutálisabb formáit végzik. Bár orvosi indikáció nincs, orvosok és nővérek szemet hunynak vagy elkövetői e gyakorlatnak.

Ki kell írtani törvényes eszközökkel a kultúrákból azt, hogy a nem circumcindált asszonyokat csonkításra kényszerítik, akár a házasság után és szülés előtt. Az orvosi irodalom szerzői és szerkesztői kerüljék a finomítást és gyújtópontba kell helyezni e szokásos abszurditását. Tudatosítani kell a komplikációkat, kampányt kell indítani az iskolákban, templomokban, mecsetekben és más fórumokon. A csonkítást teljesen meg kell szüntetni és nem csak az enyhébb formákat. A szerző délkelet Nigériában dolgozik, és beszámol arról, hogy az általános iskolában már szokatlan csonkított lányt látni. A csonkítás gyakorlata gyorsan visszaszorul, különösen az iskolázottak között.

A szerző egy csonkított nemi szerv fényképét mutatja be elrettentésül. Az egész vulva (clitoris, kis- és nagyajkak) hiányzik. Az ujjnyinál alig bővebb hüvely szabadon tátong.

[Ref.: Néhány éve az újságokban volt olvasható, hogy egy afrikai lány, akit az esküvő előtt akartak csonkításra kényszeríteni, de egy hajón megbújva az Egyesült Államokba szökött, az előzményeket figyelembe véve, menedékjogot kapott.]

Jakobovits Antal dr.

Terápiás kérdések

Helicobacter pylori: új terápiás célok irányába. Jenks, P. K. (Inst. Infect. Immun., Univ. Hospital, Nottingham, Anglia): J. Med. Microbiol., 2001, *50*, 485-488.

A szerző röviden összefoglalja a *Helicobacter pylori*val kapcsolatos várható kutatási, diagnosztikai, terápiás irányokat. Az ágens virulenciája szempontjából ismert a vakuolizáló citotoxin, ill. a Cag-asszociált patogenitási sziget jelenlétének jelentősége. Úgy tűnik, a CagA protein módosítja az epithelium metabolizmusát, beleértve a jelátvitelt, a gyulladáskeltő citokinek termelését és a protooncogenek kifejeződését. Ezek az adatok azonban többnyire epithelsejt-tenyészeteken végzett vizsgálatokból származnak, szükséges azonban megerősítésük állatkísérletes modellen és klinikai vizsgálatok során is.

Két törzsnek már ismert genomszekvenciája, de a gének 18,5%-ának ismeretlen a funkciója, ill. a gének további 23,5%-a *H. pylori* specifikus és ismeretlen funkciójú. Az ismeretlen funkciójú gének szerepének megismerése várhatóan bővítené a patomechanizmusra vonatkozó ismereteiket.

Fontos kérdések merültek fel a mai terápiával kapcsolatban. A ma elfogadott terápia egy protonpumpagátlón és két antimikrobiális ágensen – többnyire amoxycillin és metronidazol vagy clarithromycin – nyugszik. Fennáll azonban az antimikrobiális szerekkel szembeni rezisztencia veszélye. Az amoxycillin rezisztencia ritka, de Nyugat-Európában a metronidazol rezisztens törzsek aránya 11 és 70% között észlelhető, a clarithromycin rezisztenseké eléri a 15%-ot. Vannak már adatok arra, hogy a rezisztencia az eradikáció sikertelenségéhez vezet. A megbízható kép hiányzik, hiszen a diagnózis az esetek többségében nem az ágens izolálásán alapszik. A törzsek izolálása és a szenzitivitás felmérése – akár klasszikus, akár modern molekuláris módszerekkel – jelentős költséggel jár.

Egy lehetőség természetesen új eradikációs regimen(ek) kidolgozása, hiszen a *H. pylori* meglehetős széles körben szenzitív antimikrobiális ágensekkel szemben. A döntést nehezíti, hogy az *in vitro* mért érzékenység alapján nem biztos, hogy lehet a klinikai alkalmazásra következtetni. Természetesen lehetséges elméletileg más célpontokat is figyelembe venni az antimikrobialis terápiában. Ilyen célpont lehet az ureáz géncsoport, mely esszenciális a mikroba túlélésében az alacsony pH-n.

Elég egyértelműnek tűnik, hogy a *H. pylori* által okozott globális morbiditás és mortalitás feltétlenül vakcinálásra irányítja a figyelmet. Állatkísérletes modellekben a preventív és terápiás célzatú vakcinálás reménykeltő eredményeket mutat. 1999-ben *Michetti és mtsai* eredményesen immunizáltak embereket per os ureázzal, adjuvánsként enterotoxint használva. Egy másik jelölt lehet a vakcina kifejlesztésére a mikroba külső membránprotein-családja.

Kétyi Iván dr.

Tényeken (bizonyítékokon) alapuló orvoslás

A kezelés mortalitásra és morbiditásra irányuló hatásának megbízható elemzése, I. klinikai vizsgálatok. Collins, R., MacMahon, S. (Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Dept. of Clinical Medicine, Raddiffe Jufimary, Oxford OX2 6HE, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 373-380.

A két részből álló összefoglaló első része a krónikus betegségek kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokból, második része (Lancet 2001, *357*, 455-462.) a megfigyelésekből származó bizonyítékok megbízhatóságát elemzi. Bár néhány kezelési eljárás nagyon hatékony egy betegség halálos vagy súlyos kimenetelének elkerülésére (például a diabeteses coma vagy a szívmegállás azonnali kezelése), a legtöbb krónikus betegség kezelésekor azonban reálisan csak jóval kisebb hatásosság várható el. A nagy terápiás hatásosságra vonatkozó irreális elvárások helytelenül ahhoz a feltételezéshez vezethetnek, hogy a kevés beteget magukba foglaló randomizált vizsgálatok, vagy a nem randomizált vizsgálatok eredménye alapján is megbízható bizonyíték teremthető elő a kezelés hatásosságának igazolására. A feltételezésekkel kapcsolatos másik probléma akkor jelentkezik, ha egy kezelés ugyan hatásos a betegség egyes vonatkozásainak kezelésére, de közben rontja a túlélés esélyeit (ilyet például egyes antiarrhythmiás készítmények szívinfarktust követő adása esetén figyeltek meg). A közlemény azt elemzi, hogy a halálozásra és a betegség fontosabb kimenetelére irányuló kismértékű hatás megbízható igazolásához hogyan kerülhető el egyidejűleg mind a szisztematikus hiba (az ún. torzítás), mind a random hiba, és a sok beteget beválogató nagy randomizált vizsgálatokból származó bizonyítékok fontosságát hangsúlyozza.

A szisztematikus hiba elkerülésének módja a megfelelően végzett vé-

letlenszerű betegbesorolás (az ún. randomizálás), valamint a kezelési szándék szerinti elemzés (azaz, függetlenül attól, hogy a kezelt, vagy a kontrollcsoportba sorolt beteg befejezte-e a vizsgálatot, az elemzést úgy kell végezni, mintha a beteg a vizsgálat során végig a besorolásának megfelelő kezelést kapta volna). A kezelt és kontrollcsoportokba történő véletlenszerű besorolás alapvető célja az, hogy a legnagyobb legyen annak valószínűsége, hogy egy vizsgálat során a különböző típusú betegek azonos arányban kerüljenek az egyes kezelési csoportokba. A megfelelően végzett randomizálás azt jelenti, hogy a beteg vizsgálatba történő bevonása véglegesen megtörtént, még mielőtt ismernénk azt, hogy a beteg melyik kezelési csoportba kerül majd. Ez azért fontos, mert a nem megfelelően randomizált vizsgálatokban (például alternáló betegbeválogatás esetén) a torzítás a kismértékű terápiás hatásnál nagyobb mértékű lehet.

A nem megfelelően végzett alcsoportelemzések is gyakran vezetnek téves következtetésekhez. Az egyes alcsoportok közötti terápiás hatásbeli látszólagos különbség gyakran csak a véletlen műve, és az alcsoportelemzés a teljes vizsgálati csoportnál talált eredménnyel szemben egyes alcsoportokban hatást mutathat, vagy éppenséggel elfedheti a szerényebb mértékű hatást. Példa erre az utóbbi hibára az átmeneti agyi vérkeringési zavar (TIA) utáni acetil-szalicilsav kezelés, melyet az Egyesült Államokban egy nem helyes alcsoportelemzés miatt egészen az utóbbi időkig csak férfiakban alkalmaztak, holott, mint kiderült, nőkben ugyanolyan hatásos. A randomizálás utáni jellegzetességek alapján meghatározott alcsoportok elemzése szintén jelentős torzításhoz vezethet.

A random hibák elkerülése során az első probléma az álnegatív eredmények kérdése. Még mindig nem kellőképpen széles körben ismert az, hogy milyen sok beteget kell egy klinikai vizsgálatba bevonni ahhoz, hogy a kezelésnek betudható kismértékű, de fontos különbségeket megbízhatóan kimutathassunk. Az akut szívinfarktusban az 1980-as évek elejéig végzett kis randomizált vizsgálatok túl kicsik voltak annak bizonyításához, hogy az intravénás fibrinolyticum csökkenti a halálozást, viszont néhány közülük elég nagy volt ahhoz, hogy felismerjék a fokozott vérzésveszélyt. Éppen ezért a kezelést sokáig hatástalannak és veszélyesnek tartották, mindaddig, míg a 10 000-nél több beteget beválogató nagy vizsgálatok ellenkező következtetésre nem jutottak. A random hibák másik típusa az álpozitív eredmény, mely gyakrabban fordul elő kis betegszámmal dolgozó vizsgálatokban. Ennek egyik oka a publikációs torzítás lehet: kisebb valószínűséggel közölnek negatív, mint pozitív eredménnyel végződő kis randomizált vizsgálatokat. Mivel a nagy klinikai vizsgálatokat sok esetben a kis vizsgálatok kiemelkedően jónak tűnő eredményére alapozva indítják, nem csoda, hogy a hipotézis alapját képező, túlzott terápiás hatást leíró kis vizsgálat eredményét a nagy vizsgálat aztán megcáfolja.

Fontos kérdés az is, hogy milyen módon általánosíthatók a klinikai vizsgálatok eredményei a mindennapi gyakorlatra. Az egyes betegekre irányuló gyakorlati döntésekhez szükséges megbízható alcsoport-specifikus következtetések és a klinikai vizsgálatok nem megbízható alcsoportelemzései közötti konfliktus feloldására három lehetőség kínálkozik: 1. meghatározott kimeneteli változók (események, kezelési eredmények) vonatkozásában a teljes vizsgálati csoportra vonatkozó eredményt célszerű hangsúlyozni, 2. nagyobb jelentőséget kell tulajdonítani az előre definiált, mint az eredmények alapján utólagosan meghatározott alcsoportokban talált eredményeknek (feltéve, hogy elegendően sok vizsgálati esemény fordult elő), illetve 3. a halálozásra vonatkozó alcsoportelemzéseket az egyéb releváns kimeneteli változókkal (melyek alapján gyakran statisztikailag megbízhatóbb következtetések vonhatók le) együttesen kell elvégezni.

Bereczki Dániel dr.

Tudománypolitika

A nemhez tartozás és a tudomány. Szerkesztőségi közlemény. Lancet, 2000, *355*, 1287.

Az írást megelőző hónapban a King's College London egészség- és élettudományi intézete a város legnagyobb egyetemi épületébe költözött. Az épületet Franklin–Wilkins-nek nevezték el Rosalind Franklin után, akinek röntgensugár-eltérítéses munkája adta a szükséges adatokat Wilkins és munkatársainak a DNS kettős spirál szerkezet hipotéziséhez. Franklin ugyan nem fiatalon, 79 éves korában halt meg, de 1958-ban korán ahhoz, hogy e területet nyitva hagyta.

A közlemény a nők helyzetét taglalja Rosalind Franklin női mivoltával kapcsolatosan. Vizsgálja a férfi és női alkalmazottak helyzetét, az egyetemeken meglévő „intézményi szexizmust". A legrosszabb helyzetben az anatómiai és élettani intézetek vannak, ahol az orvostanhallgatók az alapokat tanulják. Ezekben az intézetekben az Y-kromoszómát hordozók (azaz a férfiak) átlagosan 8000 fontot, vagyis többet kapnak, mint az XX-kromoszómát viselők. A férfi klinikusok átlagosan 25%-kal nagyobb fizetést kapnak, mint a nők. Mivel a fizetési skála standard, feltételezik, hogy a különbség abból adódik, hogy több férfi éri el a magasabb fokozatú fizetést. A nők a fizetési skálán alacsonyabban állnak, és sokkal kisebb az esélyük az előlépésre.

A probléma nem csak a brit egyetemi életre korlátozódik. Svédországban 1997-ben, ahol várható lenne a nemek közötti kiegyensúlyozottság, illetve egyenlőség, sokkoló bizonyíték volt a nemek eltérő kezelésére az orvosi kutatói tanács viselkedése a díjkérelmezések elbírálásában.

Ki kell írtani a diszkriminációt. A nőknek a klinikai tudományos életben jobban kell bízniuk a tehetségükben, és nem kevésbé kitartani, mint a férfi kollegák.

Jakobovits Antal 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.

Medicina Könyvkiadó Rt.

GYORSAN
menetre készen

GYORS	GYORS	GYORS
tünetenyhülés[1]	bakteriális eradikáció[2]	felszívódás és penetráció

KRÓNIKUS BRONCHITIS AKUT EXACERBÁCIÓJÁBAN

Naponta 1x. Rendkívül jól tolerálható.

Avelox®

A **GYORS** légúti antibiotikum

Irodalom: 1. Landen H et al. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. *J Int Med Research* 2001; 29:51-60. 2. Wiedermann B. Pharmacodynamic activity of BAY 12-8039 in an in vitro model against Gram-positive and Gram-negative pathogens. Poster PO773, ECCMID 1999, Berlin

Hatóanyag: 400 mg moxifloxacinum filmtablettánként. **Indikációk:** krónikus bronchitis akut fellánglása; közösségben szerzett pneumonia, kivéve a súlyos pneumoniát; Akut bakteriális sinusitis. **Adagolás:** Napi adagja 1x1 400 mg; Krónikus hörghurut akut fellángolása: 5-10 nap; Közösségben szerzett pneumonia 10 nap; Akut sinusitis 7 nap. **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység, terhesség és szoptatás, gyermek- és serdülőkor, inakat érintő panasz vagy kinolon okozta inkárosodás, veleszületett vagy dokumentáltan szerzett QT szakasz megnyúlás, a só-víz háztartás zavar, klinikailag is jelentős bradycardia, klinikailag is jelentős szívelégtelenség csökkent balkamrai ejectiós frakcióval, szimptomatikus szívritmus-zavar; Nem adható olyan betegnek, akinek májfunkciója kóros vagy akinek kreatinin clearance értéke 30 ml/min/1,73 m2 alatt van, ill. ha a beteget dializálják. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Legalább 6 óra szünetet kell tartani az Avelox és az alábbi gyógyszerek bevétele között: fémet tartalmazó gyógyszerek, digoxint tartalmazó gyógyszerek, glibenclamidot tartalmazó gyógyszerek; óvatosan adható bradycardiát vagy hypokalaemiát okozó vagy QT meghosszabbodást indukáló gyógyszerekkel; A P-450 enzim által közvetített metabolikus interakció nem valószínű. **Mellékhatások 1-10%:** hasi fájdalom, fejfájás, szédülés, hányinger, hasmenés, hányás, emésztési zavarok, hypokalaemiás vagy hypocalcaemiás betegeken QT meghosszabbodás, az íz-érzés zavara, abnormális májfunkciós próbák. **Megjegyzés:** ❋❋ OGYI-T-7554/01 (5 x) OGYI-T-7554/02 (7 x) OGYI-T-7554/03 (10 x) Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 10.387/40/2000 **Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212-1540**

Bayer

Új lehetőségek az öregedés folyamatának lassítására, és a betegségek megelőzésére.
Hotel Intercontinental, *Budapest, 2001. június 22.*

A szimpóziumot megelőző sajtótájékoztatón *Sándor Edit dr.*, a Pharma Nord Dánia cég magyarországi képviseletének vezetője mutatta be Európa egyik vezető étrendkiegészítő- és gyógytermékgyártó cégét. A sajtó számára a szimpózium előadói rövid előzetes összefoglalást adtak a konferencián elhangzó előadásaikból.

A szimpóziumot *Balázsné dr. Molnár Borbála* m.b. országos tiszti főgyógyszerész nyitotta meg. Bevezetőjében elmondta, hogy a konferencia témája, ami a primer prevenció kérdéseit is érinti, beleillik a jelenleg megfogalmazott népegészségügyi programba.

Fehér János dr. egyetemi tanár, a Magyar Szabadgyökkutató Társaság elnöke előadásában áttekintette a szabad gyökök és az antioxidánsok szerepét az élő szervezetek homeosztázisának fenntartásában. Rámutatott, hogy a káros mértékben felszaporodott szabad gyökök számos betegség patomechanizmusában kulcsfontosságúak (szív- és érrendszeri betegségek, májbetegségek, carcinogenesis). Ismertette a szervezetben előforduló antioxidáns rendszereket, és ezek kapcsolatát a koenzim-Q-val és az egyik leghatékonyabb természetes antioxidánssal, az E-vitaminnal. Felhívta a figyelmet a magyarországi alacsony szelénellátottságra, és ennek kóroki szerepére pl. a szív- és érrendszeri betegségekben. Az antioxidánsok védő szerepét figyelembe véve a helyes táplálkozás sok betegség morbiditási és mortalitási mutatóit csökkentheti. A táplálékkiegészítők (vitaminok, gyökfogók, nyomelemek, koenzim-Q) jótékony hatását – megfelelő szempontok szerint adagolva – klinikai és kísérletes vizsgálatok egyaránt igazolták, állapította meg a professzor úr.

Svend Mortensen dr., a Rigshospitalet-Szívcentrum kardiológus főorvosa (Koppenhága, Dánia) a koenzim-Q-10 és a cardiovascularis betegségek összefüggéseiről tartott előadást. Történelmi visszatekintést adott a koenzim-Q jelentőségének felfedezéséről. Tizenhárom randomizált kettős vak tanulmányt ismertetett, melyekben a különböző szívbetegségek alap kezelése mellett Q-10-et adtak kiegészítő terápiaként. A tünetek jelentős javulását észlelték a betegek 90%-ában, mellékhatások nélkül. A Q-10 hatása az alábbi kórképekben volt szignifikáns: dilatativ cardiomyopathia, cardialis decompensatio, congestiv szívelégtelenség, coronaria-occlusió utáni reperfusis, angina pectoris.

A betegeknél a Q-10 kezeléssel az ejectiós frakció és a fizikai terhelhetőség növekedését és ezzel az életminőség javulását figyelték meg. A Q-10-terápia akut myocardialis infarctusban csökkentette az oxidatív stresszt, a szív- és érsebészeti beavatkozásokban javította a túlélést.

A professzor a szívtranszplantációra váró betegek fontos kiegészítő kezeléseként említette a koenzim-Q-10-et. Hangsúlyozta, hogy a statinokkal kezelt betegek kiegészítő terápiája kell, hogy legyen a Q-10, mert a statinok gátolják a szervezet saját Q-10 szintézisét.

Sven Moesgaard, a Pharma Nord Dánia tudományos igazgatója, a koenzim-Q-10 farmakológiáját ismertette. A vizsgálatok azt bizonyították, hogy az emberi szívizom-Q-10 tartalma 20 éves korban a legnagyobb, és ezt követően fokozatosan csökken. A koenzim-Q-10 biológiai hasznosulása meghatározó az emberi szervezetben való hatékonyságát illetően. Az előadásának középpontjában az állt, hogy csak megfelelő előállítás biztosítja a koenzim-Q-10 készítmények hatékonyságát és biztonságát.

A Pharma Nord egyike a világ vezető koenzim-Q-10 előállítóinak, kialakította standard minőségi követelményrendszerét, dokumentációját.

Dániában a Q-10 gyógyszerként van forgalomban. Étrendkiegészítőként 20–30 mg/nap dózisban ajánlott.

Fodor Péter dr. egyetemi tanár (Szent István Egyetem) a szelén meghatározási nehézségeiről és a mai szelén helyzetről tartotta előadását. Leszögezte, hogy a szelén, mint életfontosságú nyomelem, központi szerepet játszik az egészség megőrzésében. Magyarország hasonlóan számos európai országhoz, az úgynevezett alacsony szelénzónában helyezkedik el.

Előadásában ismertette a szelén előfordulásának lehetséges formáit, az élelmiszerek és egyéb tápanyagok szeléntartalmát és annak meghatározási lehetőségeit. Az élelmiszerek között a fokhagyma, a búza, a zöldségek, a gomba és a tej tartalmaz nagyobb mennyiségű szelént. Említette egyes országok szelénpótló „politikáját". Finnországban és Új-Zélandon műtrágyával, Kínában a só szeléndúsításával, az USA-ban és az Európai Közösség országaiban az élesztőbe tett szelénnel próbálják pótolni a nyomelemet. A szelén mérési technikájának ismertetése mellett a módszer validálásának fontosságát hangsúlyozta az előadó. Előadásában kiemelte, hogy Magyarországon megvan a lehetőség és a tudás a szelén mérésére, de itthon nem igazán veszik ezt igénybe. Az Európai Unió viszont használja tudásunkat.

Cser Mária Ágnes dr. gyermekgyógyász főorvos (Bethesda Gyermekkórház) a szelénium jelentőségét foglalta össze a humán medicinában. Megtudhattuk, hogy a szelenocisztein a 21. genetikailag kódolt aminosav. Tárgyalta a szelén jelentőségét és biológiai hatásait az emberi szervezetben, a szelén koncentrációját egyes testnedvekben (anya-

tej, vér stb.). Beszámolt különböző megbetegedésekben mért szelén koncentrációkról. Hangsúlyozta a szelén jelentőségét a gyermekkorban, a növekedésben. Utalt a szelénhiány következtében fellépő kórállapotokra, valamint tárgyalta a szelénpótlás lehetséges módjait, figyelembe véve a nemzetközi kutatások legújabb eredményeit is. Kiemelte, hogy terhességben, szoptatásban, koraszülötteknél, krónikus betegségben, időskorban fontos lehet a szelénpótlás.

A konferencia záró előadásaként *Sven Moesgaard* a Pharma Nord Dánia tudományos igazgatója ismertette a PRECISE tanulmányt, melyet két évvel ezelőtt nemzetközi kutatócsoport indított útjára (prevention of cancer through intervention with selenium). 140 kutatási projekt van folyamatban a Pharma Nord támogatásával (az erre szánt budget 28 millió Euro), melyekben a szelén preventív hatását vizsgálják rosszindulatú daganatok kialakulásában. A tanulmányban számos európai ország vesz részt. A nem malanoma típusú bőrrák, a prostatarák, a colorectalis daganatok, a tüdőrák prevenciójában vizsgálják a szelén hatását. Az előzetes eredmények alapján remélik, hogy jelentős arányú csökkenést tapasztalnak majd a rosszindulatú betegségek előfordulásában.

A konferencia iránti kiemelt érdeklődést a 700 résztvevő és az élénk viták is jelezték. A tudományos ülést követő kellemes fogadáson tovább lehetett beszélgetni az előadások kapcsán felvetődött kérdésekről.

A hallgatót meggyőzte a szimpózium arról, hogy a szelénium és a koenzim-Q-10 tudományos alapokon nyugvó, kontrollált alkalmazása javítja a szervezet természetes védekezőképességét, és hatékonyan egészíti ki a betegségek bevált alapterápiáját.

Lengyel Gabriella dr.

HÍREK

Meghívó
a **Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Tudományos Bizottsága** által rendezett tudományos ülésre.
Időpontja: *2001. október 16. 14 óra*
Helye: Szent István Kórház kultúrterme
Program:
1. Az akut coronaria szindrómáról
előadó: *prof. dr. Kárpáti Pál*
2. A Kardiológiai Osztály őrzőjének klinikai eredményei a korszerű kezelés hatására
előadók: *dr. Sebő Judit,*
dr. Dávidovits Zoltán
3. Újabb laboratóriumi vizsgálati módszerek akut coronaria szindrómában
előadók: *dr. Lukács Imre, Fey Erzsébet*
4. Hypertonia kezelése a harmadik évezred elején
előadók: *prof. dr. Kárpáti Pál,*
dr. Vaskó Péter
(A tudományos ülést az EGIS Gyógyszergyár Rt. szponzorálja.)

A **Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Tudományos Bizottsága a DAB Orvosi és Biológiai Szakbizottsága a DEOEC Idegsebészeti Klinika** közreműködésével *2001. október 29-én, hétfőn 18*[00] *órakor* a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49.) *tudományos ülést* rendez.
Program:
Prof. Dr. Csécsei György: Újabb műtéti eljárásaink
Dr. Rózsa László: Az akut és a halasztott aneurysma műtétek összevetése
Dr. Szabó Sándor: A vasospasmust befolyásoló tényezők
Dr. Székely György: UH vizsgálatok az idegsebészetben
Dr. Mikó László: A ventrális SEP elvezetések előnyei
Dr. Novák László: Idegsebészeti indikációjú PET vizsgálatok értékelése
Dr. Klekner Álmos: A poliamin metabolizmus szerepe az intracranialis daganatok diagnosztikájában.

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *2001. október 25-én, csütörtökön 14 órai* kezdettel tudományos előadást rendez.
Témája:
„Korszerű terápiák a medicinában"
Antibiotikus kezelés
Influenza terápiája
Helye: A kórház Auditóriuma
1125 Budapest, Diósárok 1.
Üléselnök: *Dr. Faragó Ferenc*

Budapest, **Pasaréten** működő orvosi magánrendelőben szabad kapacitás olcsón bérelhető.
Érdeklődni: 06 (23) 450-062

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 legnagyobb gyógyszernagykereskedőktől rendelhetik meg.
Kérjük ajánlják betegeiknek!
BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
Sax Kft., Tel.: 409-3643,
e-mail: saxkft@gepaard.net

Időpontváltozás!
Az Orvosi Hetilap 39. számában (2001. 09. 30.) megjelent, a **Szent-János Kórház Tudományos Bizottsága** által 2001. október 11-re meghirdetetett tudományos előadás (Téma: „A magyar egészségügy jövőképe", előadó: *Dr. Lun Katalin* országos tiszti főorvos) technikai okok miatt elmarad.
Az új időpont: **2001. október 18. 14 óra**
A téma és a helyszín nem változott.

Az Orvosi Hetilap 2001,*142*,1934. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXIV. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **XV. ker. Önkormányzat Egészségügyi Intézménye Szakorvosi Rendelőintézetébe** keres azonnali belépéssel:
– *reumatológus* szakorvost,
– *szemész* szakorvost,
– *fül-orr-gégész* szakorvost és
– *kardiológus* szakorvost noninvazív kardiológiai diagnosztikában, echokardiográfiában való jártassággal.
Közvetlenül szakvizsga előtt állók jelentkezését is várjuk.
Jelentkezni a XV. ker. Önkormányzat Egészségügyi Intézménye főigazgató főorvosánál, *Dr. Neszt Kálmánnál* lehet, naponta 9–15 óra között a 307-6267 telefonszámon, illetve személyesen a 1152 Budapest, Rákos út 73-75. szám alatt található Rendelőintézet I. emeleti igazgatóságán.

Szentgál község Önkormányzatának Képviselő Testülete a Szentgál községben újonnan kialakított gyermekorvosi körzetben *gyermekorvos* álláshelyre területi ellátási kötelezettséggel pályázat kiírását rendeli el az alábbi feltételekkel:
A gyermekorvosi szolgálat *közalkalmazotti vagy vállalkozási formában* ellátható.
Szakmai feltétel a 4/2000./II.25./ Eü.M. rendeletben előírtak.
Csatolandó:
– részletes önéletrajz,
– orvosi diploma,
– gyermekorvos szakvizsga és szakképesítést igazoló okiratok hitelesített másolata.
Letelepedéshez támogatás biztosított, a központi ügyelet megoldott.
Pályázat elbírálásánál előnyt élvez a készenlét biztosítása érdekében az, aki Szentgál községben kíván letelepedni.
Az állás betölthető elbírálást követően, de legkésőbb 2001. december 1-én.
Pályázat benyújtásának határideje:
Az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 15 nap.
Címe: Szentgál község Polgármestere 8444 Szentgál, Fő utca 11.

A **Szent Pantaleon Kórház** (2400 Dunaújváros, Korányi Sándor u. 4–6.) főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi állásokra:
Belgyógyászat, Általános Sebészet, Traumatológia, Pszichiátria, Urológia, Fül-orr-gégészet, Neruológia és *Szülészet-nőgyógyászati osztályokra szakorvosok* jelentkezését várjuk, de gyakorlattal rendelkező közvetlen szakvizsga előtt állók pályázatát is elfogadjuk.
A belgyógyászati és a traumatológiai osztályon kiemelt a bérezés, a többi munkahelyen a bérezés megegyezés alapján. Lakhatási lehetőséget biztosítunk.

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ főigazgatója pályázatot hirdet az *OÉTI élelmiszermikrobiológiai főosztályvezetői* beosztásának – *határozatlan idejű közalkalmazotti kinevezéssel* – történő betöltésére.
Az állás betöltésének feltételei:
– szakirányú egyetemi végzettség
– mikrobiológiai képzettség
– legalább középfokú angol nyelvismeret
– vezetői gyakorlat
– élelmiszer-mikrobiológiai jártasság
A pályázathoz csatoni kell:
– szakmai önéletrajzot és szakmai programot
– egyetemi végzettséget és a mikrobiológiai jártasságot igazoló dokumentumokat, illetve az eddig végzett munkával kapcsolatos publikációk jegyzékét
– nyelvismeretet igazoló okmányokat
– erkölcsi bizonyítványt.
Általános orvosi, közegészségügyi végzettség előnyt jelent.
Az állás azonnal betölthető! Fizetés a Kjt-ben meghatározottak szerint.
A szabályszerűen összeállított pályázatot, az Orvosi Hetilapban történő megjelenést követően, 30 napon belül az OKK- Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet igazgató főorvosának kell benyújtani.
Cím: 1097 Budapest, Gyáli út 3/a.
A pályázat elbírálásának határideje a pályázati határidő lejártát követő 30 nap.

Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet (5600 Békéscsaba, Gyulai út 18.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályra osztályvezető főorvosi* munkakör betöltésére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– belgyógyászati szakvizsga
– min. 10 éves gyakorlat
– Országos Orvosi Nyilvántartásba vétel igazolása,
– MOK tagság igazolása
Bérezés: megegyezés szerint.
Családosoknak lakást biztosítunk.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Nagy Balázs* főigazgató főorvos nevére (5601 Békéscsaba, Pf. 49.) kell benyújtani.

Kérjük Szerzőinket, hogy dolgozataikat kinyomtatott formában és elektronikus úton is juttassák el az Orvosi Hetilap Szerkesztőségébe.

A Szerzői Útmutatóban foglaltak tekinthetők irányadónak.

E-mail címünk: orvosi.hetilap@axelero.hu

az Orvosi Hetilap Szerkesztősége

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A fokális dystoniák tünettana, diagnosztikája és kezelése
Klivényi Péter dr., Vécsei László dr.

Kiújult petefészekrák második vonalú kemoterápiás kezelése paclitaxellel
Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr., Udvardy János dr., Pulay Tamás dr.

Saccharomyces cerevisiae elleni antitest előfordulása Crohn-betegségben
Barta Zsolt dr., Csípő István dr., Antal-Szalmás Péter dr., Sipka Sándor dr., Szabó Gábor dr., Szegedi Gyula dr.

Heredeitaer haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása
Szőts Mónika dr., Szapáry László dr., Nagy Ferenc dr., Vető Ferenc dr.

Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban
Borbély Katalin dr.

Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia)
Pár Alajos dr.

A kórbonctani vizsgálat szerepe a klinikai diagnózis igazolásában intenzív osztályos beteganyagon
Simon Judit dr., Rudas László dr., Iványi Béla dr.

Mikroorganizmusok és anyagaik, valamint immunszuppresszív gyógyszerek biológiai hatásai egérmodellben
Anderlik Piroska dr.

Congenitalis haemolyticus anaemia és akut lmphoblastos leukaemia társulása: esetismertetés
Magyarosy Edina dr., Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr.

Epilepszia funkcionális képalkotó (PET és SPECT) vizsgálata
Borbély Katalin dr.

A thrombocytatranszfúziók hatásának/hatástalanságának biológiai problémái
Nagy Sándor dr., Rácz Zoltán dr.

Retinsav hatása a citogenetikai remisszióra krónikus myeloid leukaemia interferonnal kezelt első krónikus fázisában
Egyed Miklós dr., Mihályfalvi Zita dr., Kollár Balázs dr., Rumi György dr., Keller Éva dr., Vass János dr., Fekete Sándorné

Első lépéseink a praeimplantatiós genetikai diagnosztikában: blastomerabiopsia
Fancsovits Péter, Bán Zoltán dr., Tóthné Gillán Zsuzsa, Urbancsek János dr., Papp Zoltán dr.

A diabeteses és hepaticus neuropathiák patomechanizmusa
Winkler Gábor dr., Kempler Péter dr.

Utazók thromboemboliája
Bihari Imre dr., Sándor Tamás dr.

Gastrointestinalis stromalis tumorok. Saját tapasztalatok 29 eset kapcsán
Sápi Zoltán dr., Kovács Rita Beáta dr., Bodó Miklós dr.

Első lépéseink a praeimplantációs genetikai diagnosztikában: genetikai vizsgálatok
Bán Zoltán dr., Fancsovits Péter dr., Nagy Bálint dr., Kamaszné Haim Margit, Urbancsek János dr., Papp Zoltán dr.

A scientometria és a hazai szakirodalmi tevékenység. Etikai és technikai kérdések
Fazekas Tamás dr., Varró Vince dr.

A közlemény sorendje nem tekinthető véglegesnek

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

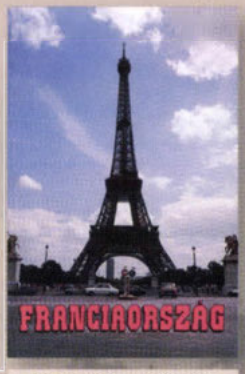
PANORÁMA

NAGYÚTIKÖNYV-SOROZATA

PANORÁMA

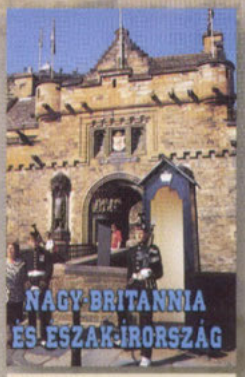
973 oldal • 3200 Ft

590 oldal • 1850 Ft

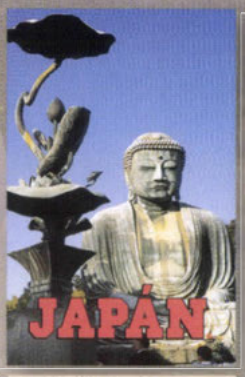


673 oldal • 2600 Ft

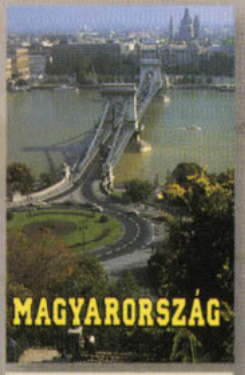
543 oldal • 2400 Ft



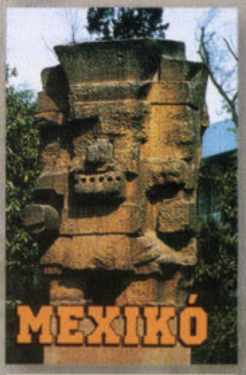
380 oldal • 2800 Ft



718 oldal • 3400 Ft



898 oldal • 2780 Ft



508 oldal • 2600 Ft

A Medicina Könyvkiadó ügyfélszolgálata:

Telefon: 302-6288, Fax: 302-6293

e-mail: medkiad@mail.matav.hu

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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 42. szám 2001. október 21.

490 Ft

A fokális dystoniák tünettana, diagnosztikája és kezelése 2293

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Kiújult petefészekrák második vonalú kemoterápiás kezelése paclitaxellel 2299

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Saccharomyces cerevisiae elleni antitest előfordulása Crohn-betegségben 2303

RITKA KÓRKÉPEK

Hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása 2309

HORUS

A magyar ideg- és elmegyógyászat klinikai-tudományos megteremtője: Laufenauer Károly (1848–1901) 2313

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Engel Rudolf dr.: Diagnostikai nehézségek a lymphogranulomatosis kórjelzésében 2317

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2323

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2338

BESZÁMOLÓK, KÖNYVISMERTETÉSEK 2339

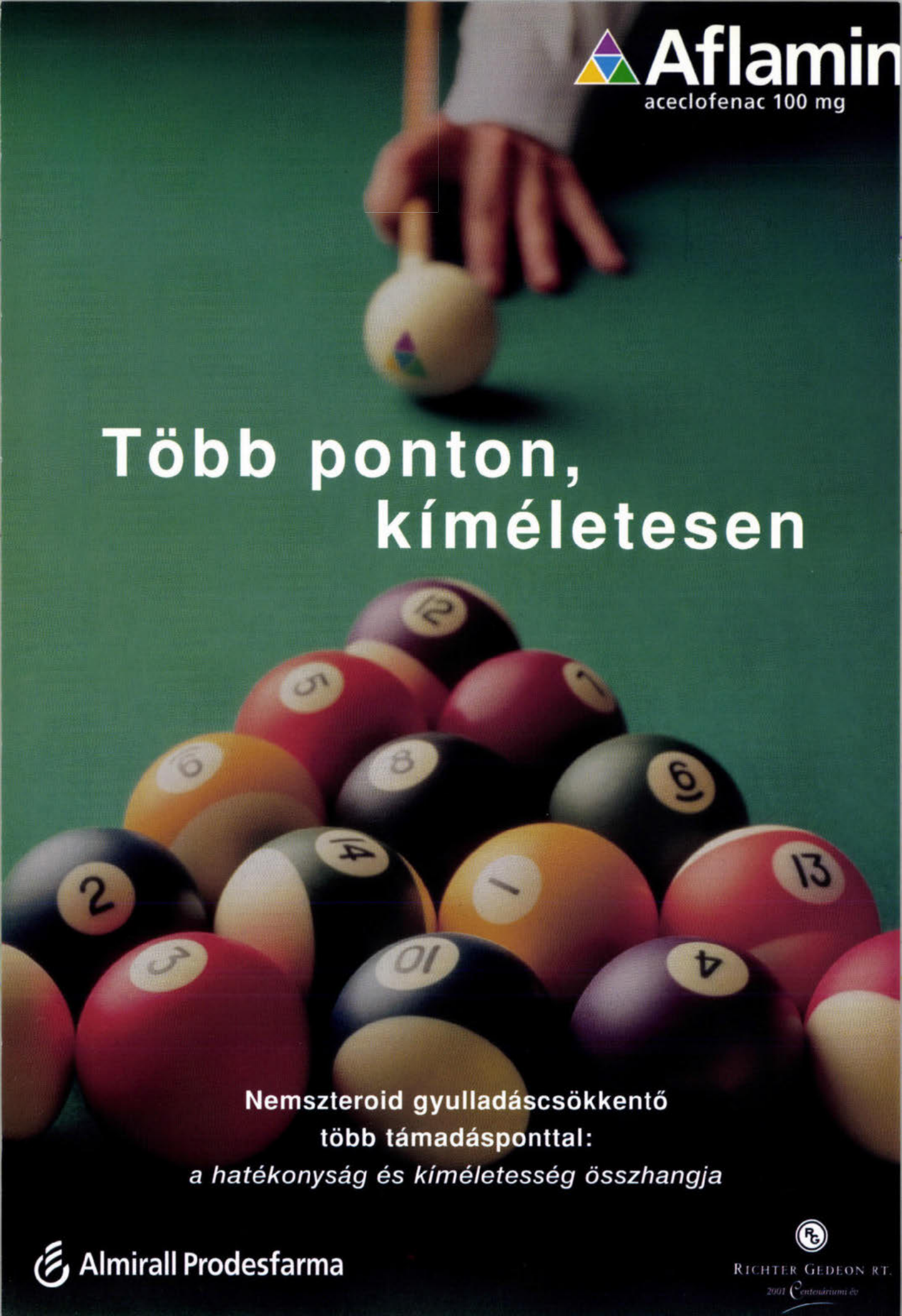
HÍREK 2342

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 142 (2001) 42 • 2289–2344 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus


Aflamin
aceclofenac 100 mg
Több ponton,
kíméletesen
Nemszteroid gyulladáscsökkentő
több támadásponttal:
a hatékonyság és kíméletesség összhangja
Almirall Prodesfarma
RICHTER GEDEON RT.
2001 Centenáriumi év

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 42. szám – 2001. október 21.

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., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly 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., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Tanácsadó Testület • Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), 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. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál 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

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 42. szám – 2001. október 21.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 21., 2001. Volume 142. No. 42.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A fokális dystoniák tünettana, diagnosztikája és kezelése
Klivényi Péter dr., Vécsei László dr. 2293

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Kiújult petefészekrák második vonalú kemoterápiás kezelése paclitaxellel
Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr., Udvary János dr., Pulay Tamás dr. 2299

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Saccharomyces cerevisiae elleni antitest előfordulása Crohn-betegségben
Barta Zsolt dr., Csípő István dr., Antal-Szalmás Péter dr., Sipka Sándor dr., Szabó Gábor dr., Szegedi Gyula dr., 2303

RITKA KÓRKÉPEK

Hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása
Szőts Mónika dr., Szapáry László dr., Nagy Ferenc dr., Vető Ferenc dr. 2309

HORUS

A magyar ideg- és elmegyógyászat klinikai-tudományos megteremtője: Laufenauer Károly (1848–1901)
Szállási Árpád dr. 2313

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Engel Rudolf dr.: Diagnostikai nehézségek a lymphogranulomatosis kórjelzésében
Kommentár: Eckhardt Sándor dr. 2317

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2323

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2338

BESZÁMOLÓK 2339

KÖNYVISMERTETÉSEK 2340

HÍREK 2342

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2342

Clinical symptoms, diagnosis and treatment of focal dystonias
Klivényi, P., Vécsei, L. 2293

CLINICAL STUDIES

Evaluation of second-line paclitaxel therapy in ovarian cancer patients
Lehoczky, O., Bagaméri, A., Udvary, J., Pulay, T. 2299

ORIGINAL ARTICLES

Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with Crohn's disease
Barta, Zs., Csípő, I., Antal-Szalmás, P., Sipka, S., Szabó, G., Szegedi, Gy. 2303

RARITIES

Familiar brain abscess as a complication of hereditary hemorrhagic telangiectasia
Szőts, M., Szapáry, L., Nagy, F., Vető, F. 2309

HORUS

The clinical and scientific founder of psychiatry and neurology in Hungary: Károly Laufenauer (1848–1901)
Szállási, Á. 2313

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY

Diagnostic difficulties in diagnosis of lymphogranulomatosis
Engel, R.
Commentary: Eckhardt, S. 2317

FROM THE LITERATURE 2323

LETTERS TO THE EDITOR 2338

CONGRESS REPORTS 2339

BOOK REVIEWS 2340

NEWS 2342

TRI-REGOL® és TRI-REGOL® 21+7

A TRI-REGOL JÓ VÁLASZTÁS, MERT

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

TRI-REGOL 21+7 A SOKSZÍNŰ TABLETTA, MELYNEK

- ***21** drazséja mindenben megfelel a Tri-Regolnak*

Ezen felül

- *+7 hormonmentes, vastartalmú drazsé egészíti ki a ciklust.*

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

A TRI-REGOL ÉS A TRI-REGOL 21+7

- *drazsé formában,*
- *könnyen kezelhető szedési sorrendet ábrázoló csomagolásban kerül forgalomba,*
- *és gyógyszertartó tok is található a dobozban.*

„A virágnak megtiltani nem lehet…"!

RICHTER GEDEON RT.

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

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 tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

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 város 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 klinikaformakológiai 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 részt 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 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 beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

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.

Kérjük a tisztelt Szerzőket, hogy a kéziratokhoz a szöveget a jövőben – amennyiben lehetséges – digitális formában (floppyn) is szíveskedjenek mellékelni.

A fokális dystoniák tünettana, diagnosztikája és kezelése

Klivényi Péter dr. és Vécsei László dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Neurológiai Klinika (igazgató: Vécsei László dr.)

A fokális dystoniák viszonylag ritka, de a betegek életminőségét jelentősen rontó kórképek. Ezek közé tartozik a blepharospasmus, a hemifacialis spasmus és a torticollis is. A blepharospasmus mindkét szem akaratlan, görcsös záródását jelenti. A hemifacialis spasmus alatt az arcizomzat általában egyoldali akaratlan összehúzódását értjük, amely mind a szem körüli, mind a száj körüli izmokat érinti. A torticollis kialakulásában a nyakizmok akaratlan, tartós és fájdalmas, görcsös összehúzódása játszik szerepet. Mindegyik kórkép női dominanciával fordul elő és gyakran pszichés kiváltó ok mutatható ki. A fokális dystoniák pontos oka nem ismert, de a vizsgálatok basalis ganglion diszfunkciót igazoltak. A kórképek felismerése és kezelése komplex feladat, amelyet ez irányban szakosodott centrumokban kell elvégezni. A többféle gyógyszeres próbálkozás ellenére, a legeredményesebb tüneti kezelés: az érintett izmok lokális botulinustoxin injekciója. A toxin átmeneti neuromuscularis blokkot okoz, amely a tünetek és a fájdalom enyhüléséhez vezet. Az injekció hatása átmeneti, ezért 6–12 hetente ismételni kell. A kezelés leggyakoribb mellékhatásai az allergiás reakció, haematoma, ptosis (blepharospasmus esetén), facialis paresis (hemifacialis spasmus esetén), ill. nyelés- és beszédzavar (torticollis esetén). Ezek a nemkívánatos hatások a helyes injekciózási technikával, ill. a dózis óvatos megválasztásával elkerülhetők. E mellett fontos szerepe van a gondosan kiválasztott antidepresszáns és/vagy izomrelaxáns alkalmazásának is.

Kulcsszavak: blepharospasmus, hemifacialis spasmus, torticollis, botulinustoxin

Clinical symptoms, diagnosis and treatment of focal dystonias. Focal dystonias are relatively rare and significantly disabling disorders. These include cervical dystonia, blepharospasm and hemifacial spasm. The spasmodic torticollis consists of tonic posturing of the head away from its neutral position or twisting of the cervical muscles. The blepharospasm is an abnormal blinking, eyelid tic or twitch resulting from any cause. The hemifacial spasm is an involuntary unilateral twitching of the facial muscle. Patients affected by focal dystonias are predominantly females, and many times psychical stress can be revealed. The pathogenesis may involve dysfunction of the basal ganglia and brain stem although the exact mechanism remains to be elucidated. The patients need to be diagnosed and treated in centers specialized in movement disorders. Although many drug treatments can be beneficial, the most effective treatment is the local Botulinum toxin injection into the affected muscles. This neurotoxin produces temporary neuromuscular blockade, which reveals the symptoms and pain. The effect of the toxin is temporary and, therefore, the injection needs to be repeated every 6–12 weeks. The most common side effects are hypersensitivity, bleeding, hematoma, ptosis, facial spasm, dysphasia or dysarthria. With the use of proper dose and injection sites these side effects can be avoided.

Key words: cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, botulinum neurotoxin therapy

A fokális dystoniák aránylag ritka, de a betegek életvitelét jelentősen befolyásoló kórképek. Fokális dystonináknak nevezzük egy adott testtáj izmának/izmainak akaratlan, görcsös összehúzódását. Tartós fennállása fájdalomhoz és kényszertartáshoz vezet. Leggyakoribb formái a szemhéjgörcs (blepharospasmus), a féloldali arcidegrángás (hemifacialis spasmus) és a ferdenyakúság (torticollis).

A fokális dystoniák tünettana

Torticollis

A torticollis a fokális dystoniák közül a leggyakoribb. A kórkép a nyak izmainak akaratlan, tónusos összehúzódása, amit tremor, rángások kísérhetnek, és ezek a fejet neutrális pozíciójából kóros állásba kényszerítik. A tónusos izom-összehúzódás jelentős fájdalmat okoz mind a nyakizmokban, mind a vállövben. A betegség általában a 40-es életévek körül kezdődik, a férfi:nő arány kb. 1:2. Magyarországi prevalenciáról nincs adatunk, a nemzetközi felmérések alapján előfordulása 29–89/100 000 közé tehető (9). A betegek kb. 25%-ában esszenciális tremor is észlelhető. A torticollis formáit a fej kóros pozíciója alapján különítjük el *(1. táblázat)*.

1. táblázat: A torticollis megjelenési formái

Megnevezés	Jellegzetesség
Laterocollis	a fej oldalra fordult
Rotatocollis	a fej függőleges tengely mentén fordult el
Anterocollis	a fej előrebillent
Retrocollis	a fej hátrabillent
Tremorral társult	kéztremorral szövődött
Kevert	a fentiek társulása

Rövidítés: BT = botulinustoxin

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A kóros fejtartás a betegek mindennapi életét, munkaképességét jelentősen befolyásolja és másodlagosan izolációhoz, depresszióhoz vezethet. A betegek egy részében bizonyos szenzoros ingerek (például az arc, nyak érintése) átmenetileg szűntetik az izomgörcsöt és megszűntetik a kóros fejtartást. Az inger megszűnése után azonban a kóros fejtartás azonnal visszaáll. A kórkép pontos kialakulása nem ismert, de feltételezik, hogy kóros motoros program eredményeképpen jön létre. Ezért a basalis ganglionok és az agytörzs működészavara merül fel (7).

A torticollis súlyosságának mérésére a Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) szolgál (8) *(2. táblázat)*.

Blepharospasmus

Blepharospasmusnak nevezzük a bármely okból kialakuló akaratlan gyors pislogást, a szemhéjrángást és a görcsös szemzáródást. Az esetek egy részében ki lehet mutatni az alapbetegséget, amely leggyakrabban tardiv dyskinesia vagy Tourette-syndroma. Sok esetben azonban nem lehet kiváltó okot találni, ezért ilyenkor esszenciális blepharospasmusról beszélünk. A kórképben a nemek aránya eltérő, a betegek több, mint kétharmada nő. Magyarországi prevalenciájáról nincs pontos adatunk, de a nemzetközi adatok alapján a betegség előfordulását 17–36/100 000 közé tehetjük (9). A betegség súlyos formája funkcionális vakságot okozhat, amely a páciensek életminőségét jelentősen rontja (4).

A blepharospasmus általában fokozatosan, gyakori pislogással és/vagy szemszárazsággal kezdődik. A tünetek mindig kétoldaliak. A kezdeti stádiumban ez gyakran csak külső behatásokra jelentkezik (erős fény, emocionális hatások, fáradtság), de a kórkép előrehaladtával a nap jelentős részében jelen van. A betegek egy részénél a tünetek kialakulását komoly pszichotrauma előzi meg. Az akaratlan szemhéjzárás alvás alatt megszűnik, és gyakran alvás után órák múlva jelentkezik. Kezdetben egy meghatározott feladatra való koncentrálás is csökkenti a görcsöt.

Az esszenciális blepharospasmus oka nem ismeretes. A betegség sporadikus előfordulású, a familiáris forma ritka. Kísérletes adatok alapján feltételezhető, hogy a basalis ganglionok működészavaráról van szó, bár PET-vizsgálatokkal a cerebellumban és a hídban is kimutatható eltérés (3). A szemszárazság gyakran megelőzi a kórkép kialakulását, ezért feltételezik, hogy erre érzékeny egyéneknél ez a betegségnek a kiváltója lehet. A blepharospasmus előfordulhat a száj és az állkapocs dystoniájával együttes is (oromandibularis dystonia vagy Meige-syndroma). Erre jellemző, hogy a szemtünetekhez akaratlan száj- és nyelvmozgások is társulnak.

A blepharospasmus súlyosságát a Jankovic-skálával mérhetjük (4) *(3. táblázat)*.

Hemifacialis spasmus

A hemifacialis spasmus az egyik arcfélen az arcizmokban jelentkező akaratlan, gyors, villanásszerű rángás. Ez a rángás a beteg arcának furcsa grimaszo-

2. táblázat: A torticollis súlyosságának mérése. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

A.) Maximális kényszertartás: (a beteg nem próbálja meg ellensúlyozni a fej elfordulását. A vizsgáló elterelheti a beteg figyelmét. Ha az elfordulás szöge két érték között van, a magasabbat kell választani.)

1. *Rotáció*	
Nincs	0 pont
Csekély (1–22°)	1 pont
Enyhe (23–45°)	2 pont
Közepes (46–67°)	3 pont
Súlyos (68–90°)	4 pont
2. *Laterocollis*	
Nincs	0 pont
Enyhe (1–15°)	1 pont
Közepes (16–35°)	2 pont
Súlyos(> 35°)	3 pont
3. *Anterocollis retrocollis*	
Nincs	0 pont
Az áll kissé lefelé/felfelé néz	1 pont
Közepes lefelé/felfelé billenés	2 pont
Teljes lefelé/hátra billenés	3 pont
4. *Oldalra dőlés (jobbra vagy balra)*	
Nincs	0 pont
Van	1 pont
5. *Sagittalis eltolódás (előre vagy hátra)*	
Nincs	0 pont
Van	1 pont

B.) Tünetes időtartam: (A teljes vizsgálati időtartamra vonatkozóan megbecsült időtartam. Az érték kétszeresével számoljunk.)

Nincs	0 pont
Alkalmankénti deviáció (az idő 25%-nál kevesebb), általában szubmaximális	1 pont
Alkalmankénti deviáció (az idő 25%-nál kevesebb), általában maximális vagy intermittáló (az idő 25–50%-ában), általában szubmaximális	2 pont
Intermittáló (az idő 25–50%-ában), általában maximális vagy gyakori deviáció (az idő 50–75%-ában), általában szubmaximális	3 pont
Gyakori deviáció (az idő 50–75%-ában), általában maximális vagy állandó deviáció (az idő 75%-ánál több), általában szubmaximális	4 pont
Állandó deviáció (az idő 75%-ánál több), általában maximális	5 pont

C.) Szenzoros hatások

Teljes enyhülés	0 pont
Részleges enyhülés	1 pont
Alig, vagy egyáltalán nincs hatása	2 pont

D.) Vállemelés

Nincs	0 pont
Enyhe (a mozgásterjedelem 1/3-áig), időszakos, vagy állandó	1 pont
Közepes (a mozgásterjedelem 1/3–2/3-áig) és állandó, vagy súlyos (a mozgásterjedelem 2/3-ánál tovább), de intermittáló	2 pont
Súlyos és állandó	3 pont

E.) Mozgásterjedelem

Az ellenkező végállásig képes fordítani	0 pont
A középvonalon túl, de nem a végállásig tudja mozgatni	1 pont
A középvonalig tudja mozgatni	2 pont
Nem tudja a középvonalig sem fordítani	3 pont
Alig tudja megmozdítani a fejét a kényszertartásból	4 pont

F.) Tünetmentes időtartam (az az idő, amíg a beteg neutrális pozícióban tudja tartani a fejét, szenzoros inger nélkül)

> 60 s	0 pont
46–60 s	1 pont
31–45 s	2 pont
16–30 s	3 pont
< 15 s	4 pont

Teljes érték: (maximum 35 pont)

3. táblázat: A blepharospasmus súlyosságának mérése a Jankovic-skálával

Súlyosság	
Eltérés nélkül	0 pont
Külső inger (olvasás, autovezetés, erős fény, szél) hatására fokozott pislogás	1 pont
Enyhe, észrevehető, spontánzárás (görcs nélkül) zavaró, de a funkciót nem korlátozza	2 pont
Közepes, észrevehető szemhéjgörcs, ami a funkciót zavarja	3 pont
Súlyos görcs, a beteg nem lát, egyéb arcizmok is érintettek lehetnek	4 pont
Frekvencia	
Eltérés nélkül	0 pont
Fokozott frekvenciájú pislogás	1 pont
A szemhéjzáródás kevesebb, mint 1 másodpercig tart	2 pont
A szemhéjzáródás több, mint 1 másodpercig tart, de a beteg szeme a nap több mint 50%-ában nyitva van	3 pont
Az állandó szemhéjgörcs miatt a beteg funkcionálisan vak, a beteg szeme a nap több mint 50%-ában csukva van	4 pont

lását eredményezi, ami a mindennapi szociális életét jelentősen nehezíti. Mind a szem, mind a száj körüli izmokat érintheti, de csak az egyik oldalon. Ezekhez a mozgásokhoz néha az orrszárny izmainak a mozgása is társulhat. Kezdetben gyakran csak az egyik izomcsoportot érinti, és ekkor facialis ticnek is nevezik. Az esetek egy részében egy cerebellaris artéria (általában az arteria cerebelli inferior posterior) eléri és komprimálja az arcideget, közvetlenül a kilépés után (neurovascularis kompresszió), más esetekben nem igazolható kiváltó ok (1).

A fokális dystoniák diagnosztikája

A fokális dystoniák diagnózisát a mai napig a klinikai tünetek alapján állapítjuk meg. Nincs olyan vizsgálóeljárás, amelyik specifikus lenne a kórképekre. A diagnózis nehézségei miatt fontos a mozgászavarokra szakosodott speciális szakambulanciákon való vizsgálat (főleg a betegség kezdeti szakaszában). A kórkép fel nem ismerése a betegek számára hatékony kezelés késlekedését, életvitelük további romlását, depresszió kialakulását okozhatja. A számtalan (drága) vizsgálat nem mutat eltérést, ezért az állapotot gyakran pszichogén eredetűnek véleményezik, és különböző gyógyszeres kezeléssel próbálkoznak az esetek döntő többségében eredménytelenül. Gondozott betegeink a tüneteinek megjelenése és a szakambulanciánkon való megjelenésük között átlagosan 7 év telt el.

A kórisme felállítása gondos klinikai vizsgálaton alapul. Blepharospasmus esetén a száraz szem és a gyakori pislogás miatt a betegek gyakran először a szemészt keresik fel, és csak a betegség előrehaladtával a szemhéjzáródás kialakulása esetén válik nyilvánvalóvá a diagnózis. A javasolt vizsgálatokat a *4. táblázat* foglalja össze.

4. táblázat: Fokális dystoniákban javasolt vizsgálatok.

Torticollis esetén javasolt vizsgálatok

1. Neurológiai vizsgálat (a kísérő neurológiai betegség felismerésére)
2. Pszichiátriai vizsgálat (az esetleges pszichogén okok, ill. a másodlagosan kialakuló pszichés tünetek felismerésére és kezelésére)
3. Általános laboratóriumi vizsgálat (a rendszerbetegségek felismerésére)
4. Koponya-MRI-vizsgálat (a basalis ganglionok vagy egyéb struktúrák morfológiai eltérésének kimutatására)
5. Nyaki MRI-vizsgálat (a cervicalis gyökök kompressziójának kimutatására)

Blepharospasmus esetén javasolt vizsgálatok

1. Neurológiai vizsgálat (a kísérő neurológiai betegség felismerésére)
2. Szemészeti vizsgálat (az esetleges szemészeti okok, kísérőbetegségek felismerésére)
3. Pszichiátriai vizsgálat (az esetleges pszichogén okok, ill. a másodlagosan kialakuló pszichés tünetek felismerésére és kezelésére)
4. Általános laboratóriumi vizsgálat (a rendszerbetegségek felismerésére)
5. Koponya-MRI-vizsgálat (a basalis ganglionok vagy egyéb struktúrák morfológiai eltérésének kimutatására)

Hemifacialis spasmus esetén javasolt vizsgálatok

1. Neurológiai vizsgálat (a kísérő neurológiai betegség felismerésére)
2. Szemészeti vizsgálat (az esetleges szemészeti okok, kísérőbetegségek felismerésére)
3. Fül-orr-gégészeti vizsgálat (az esetleges fül-orr-gégészeti okok, kísérőbetegségek felismerésére)
4. Pszichiátriai vizsgálat (az esetleges pszichogén okok, ill. a másodlagosan kialakuló pszichés tünetek felismerésére és kezelésére)
5. Általános laboratóriumi vizsgálat (a rendszerbetegségek felismerésére)
6. Koponya-MR-angiográfiás vizsgálat a (neurovascularis kompresszió kimutatására)

A fokális dystoniák kezelése

Botulinustoxin kezelés

Hatásmechanizmus

A botulinustoxint a Clostridium botulinum baktérium termeli. A botulinustoxinnal történő kezelés közel 30 évvel ezelőtt kezdődött, és *Alan B. Scott* nevéhez fűződik. *Scott* a strabismus kezelésére különböző szereket próbált ki (alkohol, acetil-kolin-észterázgátlók, α-bungarotoxin) és a botulinustoxint (BT) találta leghatásosabbnak.

Klinikai használata 1989-ben kezdődött és azóta több, mint 60 különböző (főleg neuromuscularis) kórképben találták hatásosnak a toxinkezelést. A BT a jelenleg ismert leghatásosabb neurotoxin (LD_{50} értéke egérben 0,2 pmol). Hét immunológiailag különböző toxint azonosítottak (A-G), amelyeket a

Clostridium botulinum altípusai termelnek. Mindegyik toxin egy könnyű és egy nehéz láncból áll, amelyeket diszulfidhidak kötnek össze. A toxin nehéz lánca egy, ez ideig nem azonosított membránreceptorhoz kötődik, majd az egész toxin internalizálódik (egy membránvezikulummal bejut a citoplazmába). Az intracelluláris enzimek a két láncot összekötő diszulfidhidakat elhasítják, a mű-lánc kiszabadul a vezikulumból és a praesynapticus membrán különböző fehérjéihez kötődve gátolja a neurotranszmitter-felszabadulást *(5. táblázat)*.

5. táblázat: A különböző botulinustoxinok intracelluláris kötőhelyei

Neurotoxin	Intracelluláris fehérje
A	SNAP-25
B	VAMP
C	SNAP-25
D	VAMP
E	SNAP-25
F	VAMP
G	VAMP

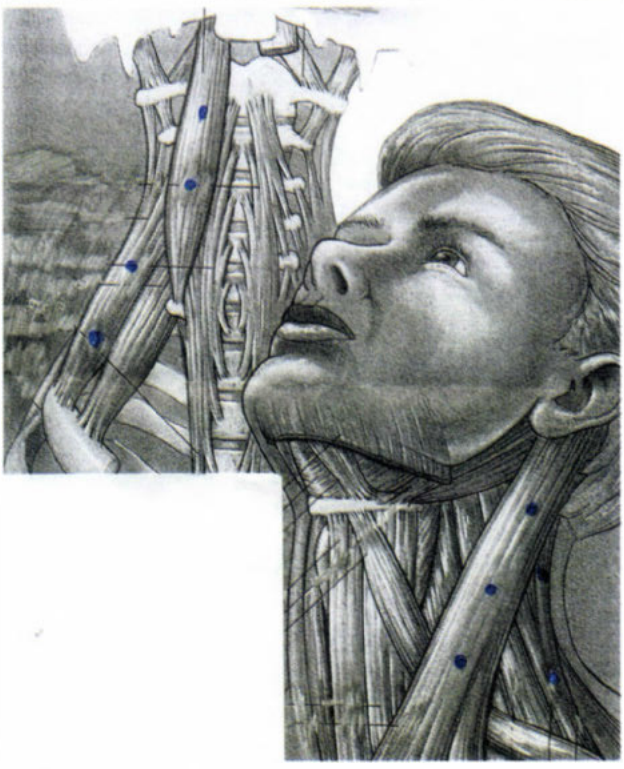
SNAP-25: synaptosomához asszociált protein; VAMP: vezikulához asszociált membránprotein

A klinikai használat során az alkalmazott terápiás dózisok olyan alacsonyak, hogy a toxin az injekció helyén lekötődik, és csak elenyésző mennyiség jut a keringésbe, ami nem okoz klinikai tüneteket (helyes technika alkalmazása esetén). A szisztémás hatás azonban elektromiográfiával kimutatható (2). A toxin hatása átmeneti, általában 6–50 hétig tarthat, leggyakrabban 8–12 hét között van. A gátolt neuronok reinnervatióval, új neuromuscularis junkciók létrehozásával visszaállítják a funkciót (és a betegség tüneteit).

Klinikai alkalmazása

A toxint közvetlenül az érintett izomba injektáljuk. Ez időszakos, részleges neuromuscularis blokkot okoz, amely a kóros izom-összehúzódás gyengüléséhez, és ezzel együtt a tünetek és a panaszok csökkenéséhez vezet (5). Egyetlen injekciónak is van terápiás hatása, és a hatás 2–4 hónapig tarthat. Az esetek egy részében a toxin ellen ellenanyag termelődik, és ez klinikailag a hatás elvesztését okozza. Ilyen esetekben a B-típusú toxin alkalmazására kerülhet sor (6). Bár a beteg rendszeres orvosi kezelésre szorul, életminősége nagymértékben javulhat.

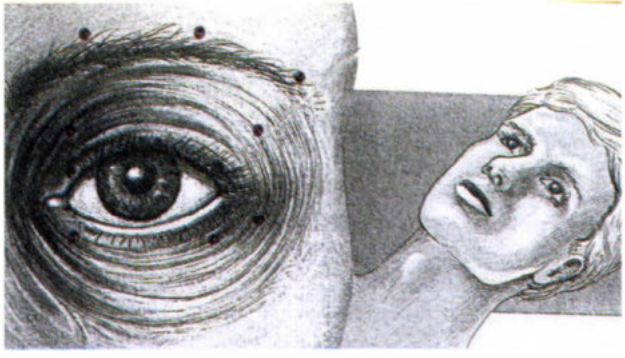
Torticollis. A fej kényszertartásában részt vevő izmokat kell infiltrálni (m. sternocleidomastoideus, m. trapesius, m. splenius capitis, m. levator scapulae stb.). A kórosan működő izmok felismerésében a beteg fájdalma, ill. a nyakizomzat tapintása lehet segítségünkre. A tartósan összehúzódott izmok fájdalmasak és hypertrophiásak. Kérdéses esetben elektromiográfia egyértelműen eldöntheti a kérdést. A lehetséges injekciós pontokat az *1. ábra* mutatja be. Átlagosan 50–250 E adása javasolt. Leggyakoribb mellékhatások a haematoma, a nyakizomzat gyengesége és a nyelészavar. Ezek a szúrási pontok helyes megválasztásával, valamint alacsony dózisok alkalmazásával kiküszöbölhetők.



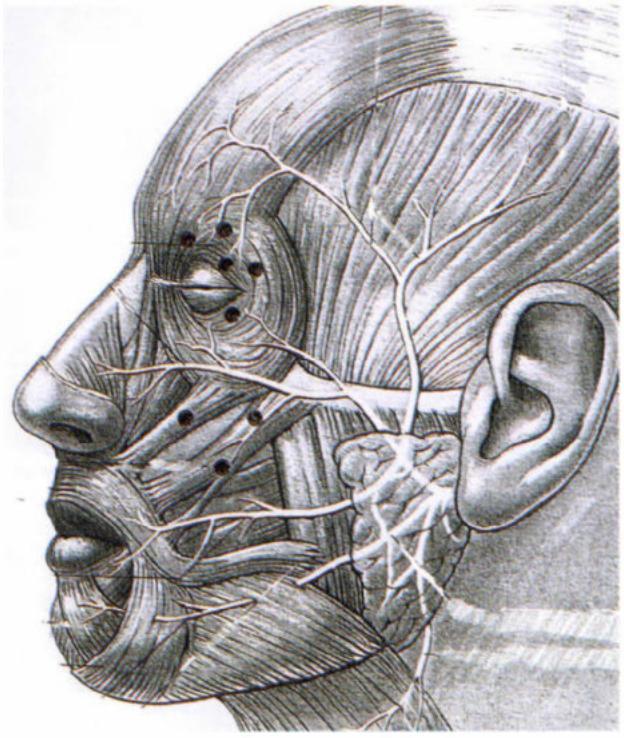
1. ábra: Típusos injekciózási pontok torticollis esetén

Blepharospasmus. A toxint a m. orbicularis oculiba kell injektálni mindkét oldalon. A típusos injekciós pontokat a *2. ábra* mutatja. Átlagosan oldalanként 5–25 E adása javasolt. Helyes technikával az izomzat jól infiltrálható és a sérülések elkerülhetők. Leggyakoribb mellékhatások a haematoma, a ptosis és a diplopia. Ezek a szúrási pontok helyes megválasztásával, valamint kis dózisok alkalmazásával kiküszöbölhetők.

Hemifacialis spasmus. Az érintett oldali m. orbicularis oculit és a m. zygomaticus majort kell infiltrálni. A típusos injekciós pontokat a *3. ábra* mutatja be. Átlagosan 20–50 E adása javasolt. Leggyakoribb mellékhatások a haematoma, a ptosis, a facialis paresis és a diplopia. Ezek a szúrási pontok helyes megválasztásával, valamint kis dózisok alkalmazásával kiküszöbölhetők.



2. ábra: Típusos injekciózási pontok blepharospasmus esetén



3. ábra: Típusos injekciózási pontok hemifacialis spasmus esetén

Egyéb tüneti szerek

Antidepresszánsok

A betegség manifesztációját gyakran pszichotrauma előzi meg, és a kórkép a beteg életvitelét jelentősen és tartósan zavarja, ezért antidepresszáns szerektől gyakran látunk javulást. A kezelés általában csak a betegség kezdeti, enyhe formájában eredményez kielégítő javulást. Későbbiekben botulinustoxin-kezeléssel kombinálható. Tapasztalatunk szerint az SSRI-ok (szelektív szerotonin reuptake gátlók) hatásosabbak, mint az egyéb hatásmechanizmusú szerek, bár ezeket a megfigyeléseket nemzetközi klinikai vizsgálat még nem támasztotta alá.

Izomrelaxánsok

A betegség lényege az akaratlan görcsös izom-összehúzódás, ezért az izomrelaxánsok javulást eredményezhetnek. Sajnos önmagukban alkalmazva általában nem elegendőek, de szabadon kombinálhatók a többi farmakonnal. Adagolásuknak gátat szabhat általános gyengeséget okozó hatásuk. Tapasztalatunk szerint nincs jelentős különbség az egyes szerek hatásossága között.

Benzodiazepinek

Általános szedatív és relaxáns hatásuk miatt jó tüneti szerek, de éppen ezért (valamint addiktív hatásuk miatt) alkalmazásuk korlátozott. Leginkább az alprazolam, ill. a clonazepam használatos.

Összefoglaló megjegyzések

A fokális dystoniák felismerése komoly differenciáldiagnosztikai feladat. Ez irányban szakosodott neurológiai centrumokban, helyesen megválasztott indikációban alkalmazva a botulinustoxin-kezelésnek kiváló tüneti hatása van, amely a betegek életminőségét javítja. A módszer helyes alkalmazásával a szövődmények elenyészőek. Fontos feladat a gondosan megválasztott egyéb tüneti szerek alkalmazása is.

IRODALOM: 1. *Chung, S. S., Chang, J. W., Kim, S. és mtsai*: Microvascular decompression of the facial nerve for the treatment of hemifacial spasm: preoperative magnetic resonance imaging related to clinical outcomes. Acta Neurochir. (Wien), 2000, *142*, 901-906. – 2. *Fertl, E., Schnider, P., Schneider, B. és mtsa*: Remote effects of chronic botulinum toxin treatment: electrophysiologic results do not indicate subclinical remodelling of noninjected muscles. Curr. Treat. Op. Neurol., 2000, *2*, 393-400. – 3. *Hutchinson, M., Nakamura, T., Moeller, J. R. és mtsai*: The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. Neurology, 2000, *55*, 673-677. – 4. *Jankovic, J., Havins, W. E., Wilkins, R. B.*: Blinking and blepharospasm. Mechanism, diagnosis, and management. JAMA, 1982, *248*, 3160-3164. – 5. *Jankovic, J., Orman, J.*: Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology, 1987, *37*, 616-623. – 6. *Lew, M. F., Adornato, B. T., Duane, D. D. és mtsai*: Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. Neurology, 1997, *49*, 701-707. – 7. *Overview, A.*: Idiopathic cervical dystonia: an overview. Neurology, 2000, *55 (Suppl 5)*, S2-8. – 8. *Tarsy, D.*: Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. Mov. Disord., 1997, *12*, 100-102. – 9. *The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group*: A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. Eur. Neurol., 2000, *44*, 139-143. – 10. *Tucha, O., Naumann, M., Berg, D. és mtsai*: Quality of life in patients with blepharospasm. Acta Neurol. Scand. 2001, *103*, 49-52.

(Vécsei László dr., *Szeged*, Semmelweis u. 6. 6725)

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.

Taxol®

(paclitaxel) injekció 30mg, 100mg

OVA0108AD1

SerWise Studio

Az első választás petefészekrákban

„A bizonyítékon alapuló orvoslás elvei alapján napjaink „arany" standardja az újonnan diagnosztizált petefészekrák kezelésére a paclitaxel-cisplatin kombináció lett"

(Sandecock J, Palmar MK, Torri V. First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and evidence. Br J Cancer 1998,78:1471-1478)

Az OEP által kijelölt centrumokban 100%-ban támogatott kezelés

További információ az alkalmazási előiratban található.
Alk. előirat száma: 432/41/2001

Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Pharmavit Kft. A Bristol-Myers Squibb Company 2112 Veresegyház, Lévai u. 5. Tel.:06-28-385-960 Fax: 06-28-385-980

Kiújult petefészekrák második vonalú kemoterápiás kezelése paclitaxellel

Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr., Udvary János dr. és Pulay Tamás dr.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Nőgyógyászati Onkológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Pulay Tamás dr.)

A szerzők a kiújult epithelialis petefészekrákok második vonalú kezelésében alkalmazott paclitaxel (175 mg/m^2, 3^h) és carboplatin (AUC 5 mg/mlperc) kombinált kemoterápiával elért eredményeket ismertetik. A paclitaxel-carboplatin-kezelést 57 betegben, 297 ciklusban alkalmazták, a betegenkénti medián ciklusszám 5 (szélső értékek 2 és 12) volt. Három betegben igazolódott teljes válasz (3/57 = 5% CR), a többi betegben rövidebb-hosszabb progressziómentes idő (PFI) eltelte után a daganat progrediált. A medián PFI 15 (szélső értékek 3 és z átlagos PFI 24,3 ± 26,5 hét volt. A szerzők következtetése szerint a második vonalú kezeléssel szerényebb eredmények érhetők el, mint az első vonalban alkalmazott paclitaxel kombinációval. A szerzők megfigyelései és az irodalomban közölt hasonló eredmények hozzájárultak ahhoz, hogy Magyarországon a 2000. évtől a paclitaxelkezelést a petefészekrákos betegekben csak első vonalú kemoterápiában alkalmazzák.

Kulcsszavak: petefészekrák, paclitaxel, második vonalú kemoterápia

Evaluation of 2 second-line paclitaxel therapy in ovarian cancer patients. The authors summerize the results of second-line combination chemotherapy with paclitaxel (175 mg/m^2, 3^h) and carboplatin (AUC 5 mg/ml.min) in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. The paclitaxel/carboplatin therapy was applied in 57 patients in 297 courses (median course/patient was 5, range 2,12). Complete response (CR) was found in 3 patients (3/57 = 5%), however the tumorous process progressed after some time. The median progression free interval (PFI) was found to be 15 (range 3,130) weeks, with an average of 24,3 ± 26,5 weeks. The authors conclude, that second-line paclitaxel combination therapy produces poorer results than the first-line treatment. These results, which are similar to the literature data have led to the agreement: paclitaxel can be applied in ovarian cancer patients only in first-line chemotherapy in Hungary from the year 2000.

Key words: paclitaxel, second-line chemotherapy, ovarian cancer

Az epithelialis petefészekrákok adjuváns kezelésében az 1990-es évek elejétől terjedt el a paclitaxel- (PTXL-) kezelés. Legtöbbször platinaszármazékkal (cisplatinnal vagy carboplatinnal) kombinálva alkalmazták. A kezelést eleinte második vonalú kemoterápiaként vezették be a daganatos kiújulás kezelésére, és csak később vált az epithelialis petefészekrákok első vonalban használatos, manapság leginkább ajánlott adjuváns terápiájává. A kezelés előtti praemedicatio kidolgozása lehetővé tette a korábban megfigyelt, esetenként igen súlyos mellékhatások megelőzését.

Magyarországon 9 kijelölt centrumban, az Országos Onkológiai Intézet (OOI) koordinálásával 1996 óta végeznek PTXL-kezelést petefészekrákos betegekben, először ún. másod-, majd elsővonalú kemoterápia formájában. A jelen dolgozatban a szerzők az OOI Nőgyógyászati Osztályán az 1996–1999 között kezelt petefészekrákos betegek második vonalú PTXL-kezelésének eredményeit ismertetik.

Rövidítések: ADM = adriamycin; AUC = görbe alatti terület (area under curve, mg/ml min); CR = teljes válasz (complete response); CRB = carboplatin; EPI = epirubicin; GFR = glomerularis filtrációs ráta; NA = nincs adat; OOI = Országos Onkológiai Intézet; OR = általános túlélés (overall survival); P = cisplatin; PFI = progressziómentes időtartam (progression free interval); PFS = progressziómentes túlélés (progression free survival); PTXL = paclitaxel

Betegek és módszer

Az OOI Nőgyógyászati Osztályán 1996 és 1999 között prospektív vizsgálat során 57 betegben, 297 ciklusban alkalmazták második vonalú kemoterápiaként a PTXL-t epithelialis petefészekrák kiújulása miatt. A jelen felmérésben nem szerepel az a négy beteg, akikben az egy alkalommal adott PTXL után a tovább fokozódó progresszió miatt a kezelést felfüggesztettük, valamint az a három beteg, akikben anaphylaxia, hiperszenzitív reakció, ill. súlyos cardialis mellékhatás miatt a második kezelést nem lehetett elvégezni. A kezelés során először 3 órás PTXL-infúziót kaptak a betegek 175 mg/m^2 dózisban. Ezt követően került sor a carboplatin- (CRB-) kezelésre, AUC 5 dózisban. Az AUC a kinetikai vizsgálatok során használt fogalom, a vizsgált anyag koncentrációjának az idő függvényében történő változását jelzi. Megfigyelték, hogy a petefészekrákban adott carboplatin toxikus mellékhatásai (elsősorban thrombocytopenia) és terápiás hatékonysága inkább a plazma szabad carboplatin koncentráció-idő gör-

be alatti területtől (AUC, area under curve, mg/ml min) függ, mintsem a testfelszínre számított dózistól (mg/m^2) (3, 9). Az AUC-érték mellett a GFR mértéke szabja meg a beadandó carboplatin dózisát. Kiszámításához a legelterjedtebben az ún. Calvert-formulát használják (3): carboplatin dózisa (mg) = AUC (GFR + 25). A GFR becslésére egy – a beteg nemét, korát, testtömegét, magasságát és szérumkreatinin-szintjét figyelembe vevő- programot használtunk (Paraplatin Dose Calculator, Cancer Technologies, Tucson, Arizona, 1992), ahol a dózisemeléses vizsgálatok alapján javasolt AUC 5 értéket alkalmaztuk.

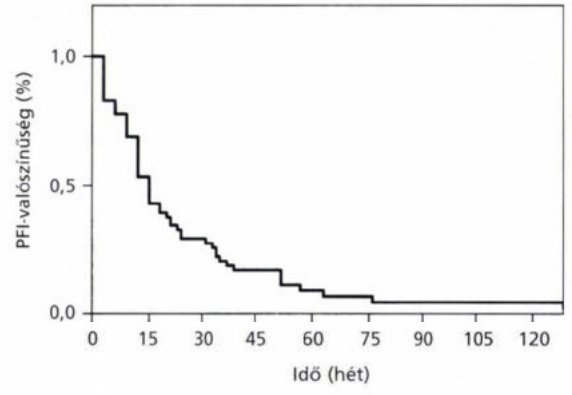
A betegek a kezelést megelőzően 12 és 6 órával 100-100 mg methylprednisolon (Medrol) tablettát, majd a kezelést fél órával megelőzően intravénásan 50 mg ranitidin (Zantac), 2 mg clemastin (Tavegyl) és 50 mg prednisolon (Di-Adreson F aquosum) injekciót kaptak. A kezelés előtt valamennyi alkalommal elvégeztük a mennyiségi és minőségi vérkép, a máj- és vesefunkciók, ionogram, vércukor valamint a CA-125 marker meghatározását. A kezelések 21 napos szünet után ismétlődtek, vérképellenőrzés a 14. napon történt. A kezelések során egy esetben sem volt szükség dóziscsökkentésre.

A betegek átlagos életkora 55 ± 7,9 (szélső értékek 32 és 70) év, a medián ciklusszám 5 (szélső értékek 2 és 12) volt. Ha a daganatos folyamat a PTXL-terápia ellenére progrediált a tervezett 6 ciklus befejezte előtt, akkor más kezelésre tértünk át.

A PFI statisztikai értékeléséhez, ill. grafikus ábrázolásához a GraphPad Software Inc. (San Diego, USA) GraphPad PRISM (version 2.0) programcsomagot használtuk, amely a progressziómentes túlélési valószínűséget a Kaplan és Meier-féle product-limit eljárás szerint határozza meg.

Eredmények

A kezelés hatására a daganatos folyamat növekedése rövidebb-hosszabb időre megállt, azonban teljes daganatmentességet, azaz teljes regressziót (CR, complete response) csak ritkán, a betegek 5%-ában (3/57 beteg) sikerült elérni. Az utóbbi 3 betegben a kezelés kezdetétől számított daganatmentes állapot (CR) hossza 45, 52 ill. 130 hét, amely CR a jelen értékelés idején is tart. A többi betegben a kezelés kezdetét követő PFI után a tumoros folyamat ismét progrediált, a CA-125 értékek ismét emelkedtek, s más kezelés alkalmazására kényszerültünk. A PFI medián értéke 15 (szélső értékek 3 és 130) hét, az átlagos PFI 24,3 ± 26,5 hét volt. Az *1. ábrán* látható, hogy a második vonalban alkalmazott PTXL-CRB-kezelés elkezdése után 15 héttel a PFI valószínűsége 50%-ra, 30 hét elteltével 30%-ra, 60 hét elteltével pedig 10%-ra csökkent. Százhúsz hét elteltével már csak 5% volt a PFI valószínűsége.



1.ábra: Progressziómentes időtartam valószínűsége 57 kiújult petefészekrákos beteg második vonalú PTXL-kezelése alapján

Megbeszélés

A petefészekrákok kezelésében az 1990-es évektől került előtérbe a PTXL-t tartalmazó kemoterápia. A tubulin-anyagcserére ható PTXL, amely a sejtciklust a G2-, M- fázisban állítja le, először a kiújult petefészekrákok második vonalú kezelésében került mono- majd kombinált kemoterápiaként alkalmazásra. A megfelelő praemedicatio kidolgozását követően a súlyos fokú allergiás és cardiotoxicus mellékhatások megelőzhetőkké váltak. A dózist meghatározó vizsgálatok alapján leginkább a 135–200 mg/m^2 dózisban adott 3, ill. 24 órás infúziós kezelésről jelent meg a legtöbb beszámoló. Ezekben a közleményekben mellékhatásként az esetek akár 70–80%-ában kialakuló súlyos fokú (G3-4) leukopeniát és a főként nagyobb dózisokban gyakoribb perifériás neuropathiát emelték ki. Az alkalmazandó dózis és az alkalmazási idő meghatározásában jelentős szerepet játszott az a multicentrikus, nagy randomizált beteganyagot feldolgozó európiai-kanadai vizsgálat, amelyben *Eisenhauer és mtsai* bebizonyították, hogy a magasabb (175 mg/m^2) dózisú és rövidebb (3 órás) infúziós kezelés jobb eredményhez vezet, mint akár a kisebb dózis, akár a hosszabb idejű kezelés (5). Adataik szerint a 175 mg/m^2/3 órás infúziós kezeléssel petefészekrákos betegekben 18,5% OR és 19 hétig tartó PFS érhető el.

A petefészekrákok második vonalú kemoterápiája során az önmagában adott PTXL-kezeléssel *Gore és mtsai* 1% CR-ról és 32 hétig tartó PFI-ról, *Bolis és mtsai* 7% CR-ról és 24 hétig tartó PFI-ról számoltak be (2, 7). Bár CR-t nem észleltek, *Belinson és mtsai* betegei között (1) az előzőekhez képest némileg hosszabb, 36 hétig tartó PFI-t figyeltek meg *(1. táblázat)*.

1. táblázat: Második vonalú PTXL-monoterápia eredményei

Szerző, év	Dózis, beadási idő	CR (%)	PFI (hét)
Gore,1995	135–175 mg/m^2, 3 óra	1	32
Bolis, 1999	175 mg/m^2, 3 óra	7	24
Belinson, 2000	135–175 mg/m^2, 3 óra	0	36
	Átlag	4	31

(PTXL = paclitaxel; CR = teljes válasz (complete response); PFI = progressziómentes időtartam (progression free interval)

A petefészekrákok második vonalú kezelésében a PTXL-tartalmú kombinált kemoterápiáiról szóló beszámolók 13–37% CR-ról tesznek említést, azonban a közlemények többségében (2, 6, 8) a PFI hossza

2. táblázat: Második vonalú PTXL-monoterápia eredményei

Szerző,év	Gyógyszer, dózis (mg/m^2, AUC), beadási idő (óra)	1. vagy 2. CHT	CR(%)	PFI(hét)
Goldberg, 1996	PTXL (135 mg/m^2/ 24 óra) + P (50mg/m^2)	2.	37	NA
Pujade-L,1997	PTXL (175 mg/m^2/ 3 óra) + CRB (AUC 5)	2.	16	24
Ito, 1999	PTXL (135 mg/m^2/ 3 óra) + CRB (AUC 4–5)	2.	33	NA
Bolis, 1999	PTXL (175 mg/m^2/ ?* óra) + EPI (120 mg/m^2)	2.	13	NA
Torri, 2000	PTXL (175 mg/m^2/ 3 óra) + ADM (80 mg/m^2)	2.	NA	28
Átlag			25	26
McGuire, 1996	PTXL (135 mg/m^2/24 óra) + P (75 mg/m^2)	1.	51	72
DuBois, 1999	PTXL (185 mg/m^2/3 óra) + CRB (AUC 6)	1.	NA	68
Muggia, 2000	PTXL (135 mg/m^2/24 óra) + P (75 mg/m^2)	1.	43	56
Piccart,2000	PTXL (175 mg/m^2/3 óra) + P (75 mg/m^2)	1.	41	62
Átlag			45	65

AUC = görbe alatti terület (area under curve); 1. vagy 2. CHT = első vagy második vonalú kemoterápia; CR = teljes válasz (complete response); PFI = progressziómentes időtartam (progression free interval); PTXL = paclitaxel; P = ciszplatin; CRB = carboplatin; EPI = epirubicin; ADM = adriamycin

* A közleményből nem derül ki az infúziós kezelés idejének hossza

nem állapítható meg *(2. táblázat)*. *Torri és mtsai* 2000-ben közölt munkájukban 118 betegben PTXL és epirubicin kombinációjával 28 hétig tartó PFI-ról, *Pujade-Lauraine és mtsai* 50 betegben 175 mg/m^2/3 óra PTXL-kezeléssel elért 16% CR-ről és 24 hétig tartó PFI-ról számolnak be (15, 16). A fenti közlemények adatai alapján a második vonalú PTXL-kombinációval átlagosan 25% CR és 26 hétig tartó PFI érhető el. Az Országos Onkológiai Intézetben petefészekrákos betegek második vonalban alkalmazott PTXL/CRB-kombinációs kezelésével alacsonyabb CR (5%) és az irodalmi adatokhoz hasonló PFI (24 hét) volt megfigyelhető.

A petefészekrákos betegek második vonalú kezelésével szerzett tapasztalatok birtokában kezdték meg a PTXL-t első vonalú kemoterápiaként is alkalmazni. A beszámolók 41–51% CR-ról és átlagosan 64 hétig tartó PFI-ról tudósítanak (4, 10, 11, 13), vagyis az első vonalú PTXL-kezeléssel az eredmények jelentősen javultak *(2. táblázat)*. Az Amerikai Nőgyógyász Onkológus Társaság 111. számú protokolljának (GOG-111) eredményei alapján 1996 óta a PTXL-t és platinaszármazékot tartalmazó kombináció az ajánlott első vonalú kemoterápia (10, 12, 14). A GOG ajánlására és saját tapasztalataink alapján a 2000. évtől az epithelialis petefészekrákos betegek PTXL-kezelését csak első vonalú kombinációban alkalmazzuk. A PTXL-t jelenleg a többi hazai centrumban is kizárólag első vonalú kemoterápia formájában alkalmazzák.

IRODALOM: 1. *Belinson, J. L., Markman, M., Webster, K. D. és mtsai*: Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with single agent paclitaxel following exposure to paclitaxel and platinum employed as initial therapy. Proc. Am. Soc. Clin. Onc., 2000, Abstract No 1553. – 2. *Bolis, G., Parazzini, F., Scarfone, G. és mtsai*: Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum-refractory and -resistant ovarian cancer. Gynecol. Oncol., 1999, *72*, 60-64. – 3. *Calvert, A. H., Newell, L. A., Gumbrell, L. A. és mtsai*: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J. Clin. Oncol., 1989, *7*, 1748-1756. – 4. *du Bois, A., Lueck, H. J., Meier, W. és mtsai*: Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. Proc. Am. Soc. Clin. Onc., 1999, Abstract No 1374. – 5. *Eisenhauer, E. A., ten Bokkel Huinink, W. W. és mtsai*: European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J. Clin. Oncol., 1994, *12*, 2654-2666. – 6. *Goldberg, J. M, Piver, M. S., Hempling, R. E. és mtsa*: Paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol. Oncol., 1996, *63*, 312-317. – 7. *Gore, M. E., Preston, N., A'Hern, R. P. és mtsai*: Platinum-Taxol non-cross resistance in epithelial ovarian cancer. Br. J. Cancer, 1995, *71*, 1308-1310. – 8. *Ito, K., Koyama, M., Adachi, S. és mtsai*: A pilot study of Taxol (T) + CBDCA (J) for recurrent ovarian cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Onc., 1999, Abstract No 1452. – 9. *Jodrell, D. I., Egorin, M. J., Canetta, R. M. és mtsai*: Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. J. Clin. Oncol., 1992, *10*, 520-528. – 10. *McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F. és mtsai*: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N. Engl. J. Med., 1996, *334*, 1-6. – 11. *Muggia, F. M., Braly, P. S., Brady, M. F. és mtsai*: Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. J. Clin. Oncol., 2000, *18*, 106-115. – 12. *Neijt, J. P.*: New therapy for ovarian cancer. N. Eng. J. Med., 1996, *334*, 1-6. – 13. *Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K. és mtsai*: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J. Natl. Cancer Inst., 2000, *92*, 699-708. – 14. *Piccart, M. J., du Bois, A., Gore, M. E. és mtsai*: A new standard of care for treatment of ovarian cancer. Eur. J. Cancer, 2000, *36*, 10-12. – 15. *Pujade-Lauraine, E., Guastalla, J-P., Weber, B. és mtsai*: Efficacy and safety of the combination paclitaxel/carboplatin in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma: a multicenter French Groupe des Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens phase II study. Semin. Oncol., 1997, *24(Suppl 15)*, 30-35. – 16. *Torri, V., Floriani, I., Tinazzi, A. és mtsai*: Randomized trial comparing Paclitaxel+Doxorubicin (AT) versus Paclitaxel (T) as second line therapy for advanced ovarian cancer (AOC) patients in early progression after platinum based chemotherapy. Proc. Am. Soc. Clin. Onc., 2000. Abstract No 1506.

(Lehoczky Ottó dr., *Budapest*, Ráth Gy. u. 7–9. 1122
e-mail:loczky@oncol.hu)

„Aki meghalni tanítaná az embereket, az élni tanítaná őket."

Michael Eyqem de Montiaigne

GYORSAN
menetre készen

GYORS	GYORS	GYORS
tünetenyhülés[1]	bakteriális eradikáció[2]	felszívódás és penetráció

KRÓNIKUS BRONCHITIS AKUT EXACERBÁCIÓJÁBAN

Naponta 1x. Rendkívül jól tolerálható.

Avelox®

A **GYORS** légúti antibiotikum

Irodalom: 1. Landen H et al. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. *J Int Med Research* 2001; 29:51-60. 2. Wiedermann B. Pharmacodynamic activity of BAY 12-8039 in an in vitro model against Gram-positive and Gram-negative pathogens. Poster PO773, ECCMID 1999, Berlin

Hatóanyag: 400 mg moxifloxacinum filmtablettánként. **Indikációk:** krónikus bronchitis akut fellánglása; közösségben szerzett pneumonia, kivéve a súlyos pneumoniát; Akut bakteriális sinusitis. **Adagolás:** Napi adagja 1x1 400 mg; Krónikus hörghurut akut fellángolása: 5-10 nap; Közösségben szerzett pneumonia 10 nap; Akut sinusitis 7 nap. **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység, terhesség és szoptatás, gyermek- és serdülőkor, inakat érintő panasz vagy kinolon okozta inkárosodás, veleszületett vagy dokumentáltan szerzett QT szakasz megnyúlás, a só-víz háztartás zavar, klinikailag is jelentős bradycardia, klinikailag is jelentős szívelégtelenség csökkent balkamrai ejectiós frakcióval, szimptomatikus szívritmus-zavar; Nem adható olyan betegnek, akinek májfunkciója kóros vagy akinek kreatinin clearance értéke 30 ml/min/1,73 m2 alatt van, ill. ha a beteget dializálják. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Legalább 6 óra szünetet kell tartani az Avelox és az alábbi gyógyszerek bevétele között: fémet tartalmazó gyógyszerek, digoxint tartalmazó gyógyszerek, glibenclamidot tartalmazó gyógyszerek; óvatosan adható bradycardiát vagy hypokalaemiát okozó vagy QT meghosszabbodást indukáló gyógyszerekkel; A P-450 enzim által közvetített metabolikus interakció nem valószínű. **Mellékhatások 1-10%:** hasi fájdalom, fejfájás, szédülés, hányinger, hasmenés, hányás, emésztési zavarok, hypokalaemiás vagy hypocalcaemiás betegeken QT meghosszabbodás, az iz-érzés zavara, abnormális májfunkciós próbák. **Megjegyzés:** ❄❄ OGYI-T-7554/01 (5 x) OGYI-T-7554/02 (7 x) OGYI-T-7554/03 (10 x) Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 10.387/40/2000 **Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212-1540**

Bayer

Saccharomyces cerevisiae elleni antitest előfordulása Crohn-betegségben

Barta Zsolt dr., Csípő István dr., Antal-Szalmás Péter dr., Sipka Sándor dr., Szabó Gábor dr. és Szegedi Gyula dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.)

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel diseases, IBD) a gastrointestinalis traktus idült gyulladásával járó, ismeretlen etiológiájú betegségcsoportja. Immunológiai, környezeti, infektív és genetikai tényezők egyaránt szerepet játszhatnak kialakulásukban. Crohn-betegségben szenvedő betegnél gyakran, akár 60–70%-ban is antitestek mutathatók ki az élesztőgomba oligomannóz epitópja ellen, de ennek az ún. *Saccharomyces cerevisiae* elleni antitestnek (anti-Saccharomyces cerevisiae antitest, ASCA) sem az eredete, sem a klinikopatológiai szerepe mindeddig nem tisztázott. Hazánkban még nem végeztek gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél ASCA kimutatására vizsgálatokat, és külön említésre érdemes, hogy a gluténszenzitív enteropáthiás eseteket ilyen vonatkozásban még nemzetközileg sem vizsgálták. A szerzők megnézték az ASCA előfordulását, és összevetették a Crohn-betegség klinikai megjelenésével, valamint részletes immunszerológiai vizsgálataik eredményeivel. Észlelésük szerint ASCA elsősorban a vékonybél érintettsége esetén volt kimutatható Crohn-betegségben. Ezekben az esetekben viszont mind IgG-, mind IgA-típusú antitestek igazolhatók voltak. A vizsgált ASCA pozitív esetekben a szérumban kimutatható ellenanyagok *Saccharomyces cerevisiae*-vel szembeni szisztémás immunreakciót jeleznek. A szerzők úgy gondolják, hogy megszűnik a pékélesztő antigénekkel szembeni orális tolerancia. A bélcsatorna nyugalomba helyezése (elemi diéta, teljes parenteralis táplálás, a széklet kirekesztése) javíthat a Crohn-betegségben szenvedők állapotán, de ezen kívül meg kell állapítani, hogy az ASCA pozitív betegek „kizárásos" diétás kezelése indokolt lehet, és akár a pékélesztő étrendből történő tartós kiiktatása is szóba jöhet, ha a beteg állapota a diéta hatására javul.

Kulcsszavak: *Saccharomyces cerevisiae*, ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antitest), gluténszenzitív enteropathia, Crohn-betegség, élesztőmentes diéta

Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases are a group of diseases with chronic inflammation of the gastrointestinal tract, but without proven etiology. Immunologic, environmental, infective and genetic factors equally can play role in their development. Antibodies to an oligomannose epitope of the *Saccharomyces cerevisiae* demonstrated in 60-70% of the patients with Crohn's disease. The origin and the clinicopathological role are not clarified. It is important that there are no surveys with patients suffering in gluten sensitive enteropathy in the literature. As there are no ASCA survey in Hungary, the aim of this study was to determine the prevalence of the ASCA. The authors examined at their patients the ASCA's occurrence and compared with the clinical picture of the Crohn's disease. The results supported the theory that ASCA positivity correlates with small intestines' Crohn's disease and in these cases both the IgG and IgA type antibodies proved. The antibodies in the sera at the analyzed ASCA positive cases prove a systemic immune response against *Saccharomyces cerevisiae* and the authors suggest the end of the oral tolerance against the yeast's antigens. The diet restriction (elemental diet, total parenteral nutrition, and fecal diversion) may ameliorate the status of the patients with Crohn's disease. It is speculated that the yeast-free diet as a part of the therapy for the ASCA positive patients can be reasonable: moreover the permanent „forbidding" of the yeast can be an acceptable alternative in case of getting well.

Key words: *Saccharomyces cerevisiae*, ASCA, gluten sensitive enteropathy, Crohn's disease, yeast free diet

A nem specifikus gyulladásos bélbetegségekhez (inflammatory bowel diseases, IBD) soroljuk a colitis ulcerosát (UC) és a Crohn-betegséget (CD). Ezek a betegségek krónikus lefolyásúak, etiológiájuk ismeretlen. Felmerült genetikai faktorok szerepe, a környezeti faktorokkal (infektív, táplálkozási) szembeni patológiás immunválasz lehetősége. Az UC és a CD klinikailag és szövettanilag is elkülöníthető egymástól, azonban ez nem mindig sikerül a vastagbélben jelentkező kórformák esetén. Ilyenkor az ún. meghatározatlan colitis diagnózist használjuk. A betegségek felismerése a kezelés megtervezésében elengedhetetlen, hiszen az alkalmazott terápia a két beteg-

Rövidítések: IBD = inflammatory bowel diseas (idült nem specifikus gyulladásos bélbetegség); UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség; GSE = gluténszenzitív enteropathia; SC = Saccharomyces cerevisiae; MR = mannózreceptor; TNF = tumornecrosis factor

ségben különbözhet. Mindezek miatt régen felmerült egy olyan, a két betegség elkülönítésében felhasználható nem invazív, például szerológiai tesztnek a szükségessége, ami ideális esetben szenzitív, specifikus és magas prediktív értékű (4, 13).

A coeliakia, vagy gluténszenzitív enteropathia (GSE) tulajdonképpen a lisztérzékenységet jelzi: leggyakrabban gyermekkorban jelentkezik, de felnőttkori előfordulása sem ritka. A GSE klinikai tünetei, a vékonybélből vett minta szövettani lelete és a laboratóriumi vizsgálatok (gliadin elleni IgG- és IgA-típusú ellenanyagok, endomysiummal reagáló antitestek és a szöveti transzglutaminázzal szembeni autoantitestek kimutatása) alapján akár autoimmun gyulladásos bélbetegségnek is tartható. A gliadint tartalmazó élelmiszerek elvonása gyermekkorban hamarabb, felnőtteknél lassabban eredményezhet klinikai és szövettani javulást. Nem tudjuk, hogy melyik gliadin alkotórész aktiválja a GSE-t, de a gliadin elleni antitestek a legtöbb GSE-s betegben kimutathatók az aktív, ill. sokszor az inaktív szakban is (10).

Az élesztőgomba, az SC a természetben a legváltozatosabb helyeken, így a talajban, növényeken fordul elő. Az emberiség évszázadok óta használja különböző élelmiszerek elkészítéséhez (pl. sörfőzés, kenyérsütés), így ebből következően leginkább elfogyasztott ételeink és italaink által kerülünk kapcsolatba vele. Bár általánosan elfogadott, hogy az SC nem patogén, néhányan felvetették szerepét károsodott immunrendszerű, immunszupprimált betegekben, akikben az SC a keringésbe kerülve (fungaemia) különböző szövetekben/szervekben megtapadva súlyos betegségeket okozhat. Ismert, hogy IBD jelenlétekor, különösen a CD-ben szenvedő betegek szérumában élesztőgombával reagáló ellenanyagok mutathatók ki (13). Az is ismert, hogy CD-ben Saccharomyces cerevisiae (SC) – pékélesztő – ellenes antitestek mutathatók ki, és az élesztőelvonás javított, -hozzáadás rontott a betegség aktivitásán (1).

A *Saccharomyces cerevisiae* elleni antitest (ASCA) esetleges klinikopatológiai szerepe ez idáig nem tisztázott. Nem tudjuk, hogy az SC alkotórészei közül melyik antigén epitópja ellen irányul az ellenanyagválasz. Egy 200 kD-os, a gomba sejtfalában lévő glikoproteint (gp200) különítettek el, amellyel szemben a Crohn-betegségben szenvedők szérumában IgG- és IgA-típusú ellenanyagokat lehetett kimutatni. Vizsgáltak továbbá egy 120 kD-os antigént, amivel szemben ugyancsak ellenanyag-termelés volt elsősorban a CD-ben szenvedők szérumaiban (6, 16)

Mások szerint a sejtfalban lévő foszfopeptidomannán egy oligomannóz szekvenciája, egy mannotetraóz lehet a keresett epitóp: man(1 → 3)man(1 → 2) man(1 → 2)man. Ebben az esetben az ASCA-teszt 64%-ban volt szenzitív és 77%-ban specifikus a CD és az UC elkülönítésében, ill. 89%-ban specifikus a CD felismerésében a kontrollokkal szemben (17). Egy másik tanulmány szerint míg az IgG-típusú ASCA az UC esetek 15%-ában kimutatható volt, addig az IgA-típusú ASCA csak CD-ben fordult elő (2).

Ismert, hogy a neutrophil granulocyták citoplazmájában lévő antigénekkel reagáló ellenanyagok (neutrophil cytoplasmaticus antigének elleni antitest, ANCA) mutathatók ki többek között a CD és UC betegek szérumában. Elsősorban perinuclearis, ún. pANCA ellenanyagokat mutattak ki, főként az UC-s betegek szérumában (21). A perinuclearis, pANCA-titer nem változik a betegség aktivitásával, nem függ a terápiától és az esetleges sebészi beavatkozástól, valamint a beteg bélszakasz eltávolítása után is tartósan kimutatható. Ehhez hasonlóan, az ASCA-titer is független a betegség aktivitásától és a gyógyszeres kezeléstől. Megfigyelték, hogy elsősorban a vékonybél érintettsége esetén tudtak ASCA pozitivitást igazolni, és inkább a fiatalabb betegeknél (14). Érdekes az a megfigyelés is, hogy a sebészi beavatkozások is az ASCA pozitív esetekben fordultak elő inkább. ASCA és pANCA együttes vizsgálata esetén a pozitív ASCA és negatív pANCA kombinációja 49%-os szenzitivitású, 97%-os specificitású és 96%-os pozitív prediktív értékű CD-re nézve, míg a negatív ASCA és pozitív pANCA kombinációja 57%-os szenzitivitású, 97%-os specificitású és 92,5%-os prediktív értékű UC-ra. A két teszt együttes alkalmazása így mindenképpen hasznos lehet a diagnózis felállításában (14). Az IBD-hez asszociálható antitestek az IBD-ben szenvedő betegek elsőfokú rokonaiban is szignifikánsan nagyobb arányban kimutathatók, mint az átlagpopulációban (ASCA kb. 20%-ban, pANCA 25%-ban), de ennek jelentősége sem ismert, és a tünetmentes átlagpopulációban sajnos szűrőmódszernek nem is alkalmas a teszt (7).

Célkitűzés

Nemzetközi irodalomban kisszámú vizsgálat szerepel ASCA kimutatására, hazai felmérés magyarországi egészségesek és bélbetegségben szenvedők szérummintáiból ezideig nem történt. Külön ki kell emelni, hogy gluténszenzitív enteropathiás eseteket ilyen vonatkozásban még nemzetközileg sem vizsgálták. Ezért vizsgáltuk kezelt Crohn-betegségben (42 eset, a granulomatosus gyulladás lokalizációja szerint vastagbél 27/42, regionális ileitis 7/42, duodenitis-ileitis-colitis 8/42), kezelt colitis ulcerosában (10 eset), ill. kezelt (gluténmentes diétát tartó) gluténszenzitív enteropathiában (16 eset) szenvedő betegeinkben az ASCA előfordulását. A kapott eredményeket egészséges emberek (20 eset) szérumainak laboratóriumi eredményeihez hasonlítottuk.

Módszer

A mintákat perifériás véna punkciója során nyertük a betegektől, majd a szérumot centrifugálással szeparáltuk. ASCA meghatározására Medizym®ASCA IgA és IgG ELISA tesztet (Medipan Diagnostica, Selchow, Germany) használtunk, ami alkalmas *Saccharomyces cerevisiae* elleni antitestek kvalitatív/kvantitatív meghatározására humán szérumban. Egy gyári teszt 96 mérésre alkalmas (beleértve a kalibrátorokat is). A meghatározást a gyári előírások

szerint végeztük el egy 88 tagú vizsgálati sorozatban. 100 µl hígított szérumot (10 µl szérum + 0,5 ml diluent) a mikrolemez lyukaiba mértünk, majd 60 percig 37 °C-on inkubáltuk. Ezután minden lyukat ötször mostunk 300 µl pufferrel, majd 100 µl konjugátumot (birka antihumán-IgA/IgG, tormaperoxidázzal) pipettáztunk mindegyikbe. 30 perces 37 °C-on történt inkubálás után ismét minden lyukat ötször mostunk 300 µl pufferrel, majd 100 µl szubsztrátot (3,3',5,5'-tetrametilbenzidin, hidrogén-peroxidot tartalmazó citrátpufferben) tettünk minden lyukba. 10 percig sötétben szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd 100 µl 1 M-os kénsavval állítottuk le a reakciót. Az optikai denzitást (OD) 450 nm-en olvastuk le 30 perccel ezután. A kvalitatív meghatározást a „binding index" (BI) számításával végeztük el: $BI = OD_{minta}/OD_{cut\text{-}off\ kontroll\ (20\ U/ml)}$. Az eredményekből statisztikai módszerekkel következtettünk összefüggésekre, és ezeket táblázatokba foglaltuk (a „Statistica for Windows" programot használtuk a Student-féle kétmintás t-próba, ill. Pierce-féle regressziós koefficiens számítására).

Eredmények

Eredményeinket ábrákon és táblázatokban összegeztük.

Az *1. táblázat*ban látható, hogy az egészséges kontrolloknál ASCA pozitivitás nem fordult elő. Amint várható volt, Crohn-betegségben volt a leggyakoribb az ASCA. Az ASCA IgG- és IgA-típusú szeropozitivitás együtt haladt.

Az ASCA pozitivitás és a gyulladásos bélbetegség által érintett bélszakasz viszonyát tükrözi a *2. táblázat*. Mind az IgA mind az IgG pozitivitás asszociálható a vékonybélhez.

Az ASCA IgG formában 9/42 mintában volt pozitív (1 colitis, 4 ileitis, 4 duodenitis-ileitis-colitis). Az ASCA IgA értékek 10/42 mintában, csak a regionalis ileitises (6) és a duodenitis-ileitis-colitises (4) betegek szérumaiban voltak pozitívak *(3. táblázat)*.

A CD colitises formájában szenvedő 27/42 beteg mintáiban nem volt pozitív az ASCA IgA.

Az irodalomban közölt IgG és IgA típusú Saccharomyces cerevisiae elleni ellenanyagtiter-emelkedést mi is észleltük, de csak a vékonybél valamelyik szakaszát is érintő Crohn-betegség esetén (kivétel 1 colitises forma, akinél a szérumban csak ASCA IgG pozitivitás volt).

1. táblázat: ASCA pozitív betegek aránya különböző bélbetegségekben

	ASCA IgG+	ASCA IgA+	ASCA IgG+ IgA+	IgG vs IgA korr. (r)
Összes beteg (n = 68)	5	4	10	0,75
Crohn-betegség (n = 42)	1	2	8	0,81
Colitis ulcerosa (n = 10)	2	1	0	-0,01
Coeliakia (n = 16)	2	1	2	0,50
Egészséges kontroll (n = 20)	0	0	0	-0,18

2. táblázat: ASCA pozitív betegek aránya Crohn-betegségben

Érintett bélszakasz	ASCA IgG+	ASCA IgA+	ASCA IgG+ IgA+
Csak vastagbél (n = 27)	1	0	0
Vastag- és vékonybél (n = 8)	0	0	4
Csak vékonybél (n = 7)	0	2	4
Vékonybél összesen (n = 15)	0	2	8

ASCA IgG+ vs. vékonybél-érintettség: $p < 0,0004$
ASCA IgA+ vs. vékonybél-érintettség: $p < 0,0001$

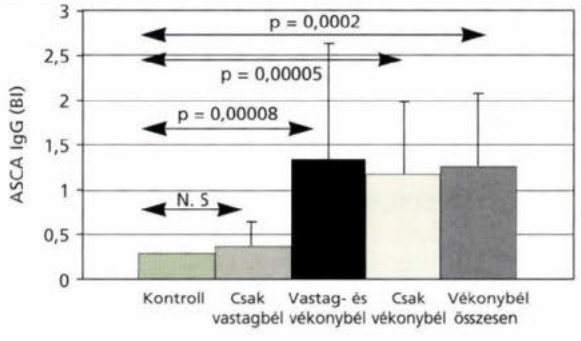
3. táblázat: Az ASCA pozitív Crohn-betegek összefoglalása

Eset	ASCA IgG	ASCA IgA	ASCA IgG+ IgA	Életkor	Nem	Érintett bélszakasz
1.		+		19	nő	terminalis ileum
2.			+	46	férfi	terminalis ileum
3.			+	37	férfi	terminalis ileum
4.			+	38	nő	terminalis ileum
5.	+			50	nő	colon
6.			+	29	férfi	duodenumtól a rectumig
7.		+		40	nő	terminalis ileum
8.			+	24	férfi	terminalis ileum + colon
9.			+	49	nő	duodenumtól a rectumig
10.			+	41	nő	terminalis ileum
11.			+	27	férfi	terminalis ileum + colon

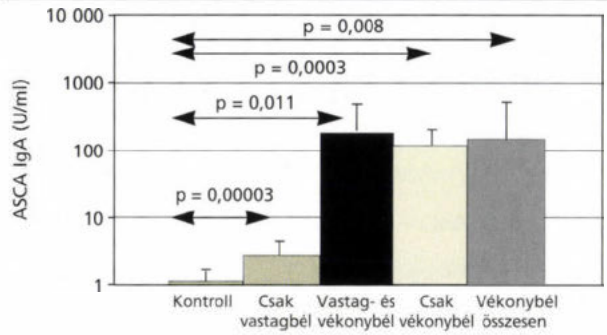
A mért ASCA IgG- és IgA- értékeket Crohn-betegségben a gyulladás lokalizációja szerint, gyulladásos bélbetegségben betegségfajtánként az *1–4. ábrán* mutatjuk be.

Említésre érdemes, hogy az ASCA IgA válaszreakciók értékei 0,35–938,19 U/ml között mozogtak (pozitív titeremelkedés ≥ 20 U/ml IgA esetén).

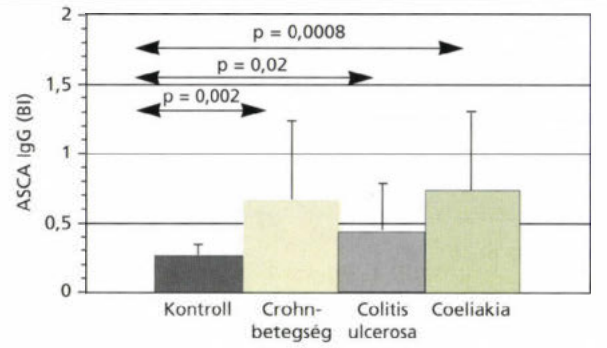
Megfigyeléseinket az alábbiakban foglaljuk össze:
– ASCA elsősorban a vékonybél érintettsége esetén volt kimutatható Crohn-betegségben,
– Ezekben az esetekben mind IgG, mind IgA típusú antitest igazolható volt,



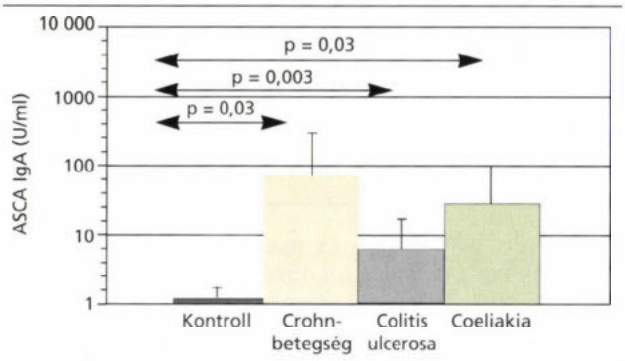
1. ábra: ASCA IgG értékek Crohn-betegségben



2. ábra: ASCA IgA értékek Crohn-betegségben



3. ábra: ASCA IgG értékek gyulladásos bélbetegségekben



4. ábra: ASCA IgA értékek gyulladásos bélbetegségekben

– bár a vizsgált esetek száma alacsony, tapasztalataink IBD vonatkozásában az irodalomban eddig ismertekkel megegyeznek,
– a fentiek alapján az is felmerül, hogy különböző patogenetikai mechanizmusok állhatnak a Crohn-betegség egyes megjelenési formáinak hátterében, de ezek bizonyításához további vizsgálatok szükségesek,
– új, saját megfigyelésünk a GSE-ben talált ASCA pozitivitás.

Megbeszélés

A veleszületett (innate) immunrendszer sejtes elemei közül a macrophagok hordozzák a szénhidrátkötő membránfehérjét, amit ma mannózreceptornak (MR) hívunk. Az MR-hoz kötődő cukorrész átvezeti a sejtbe a jelet, aminek következményeként a lysosomákból enzimfelszabadulás, tumornecrosis faktor (TNF) termelés, végeredményben pedig cytotoxicus macrophag jön létre, vagyis a macrophag aktiválódik. Az világosan látszik, hogy a veleszületett védekező sejtek (a phagocyták) termékeitől függ, hogy az adaptív immunválaszban a T-sejtek T-helper-1 (Th1) vagy T-helper-2 (Th2) fenotípusúak lesznek (12).

A Candida albicans különböző sejtfalkomponenseit vizsgálták arra vonatkozóan, hogy miképpen befolyásolják a macrophagok TNF-alfa-szekrécióját. Azt találták, hogy mindezek a molekulák béta-1,2-oligomannozidot tartalmaznak. Tisztított oligomannoziddal inkubálva a macrophagokat, azok aktiválódtak, kifejezett TNF-alfa-szekréciót mutattak, ami dózisfüggő volt, de mérését befolyásolta a molekula mérete is (9, 20). Hasonló megfigyeléseket tettek *Saccharomyces cerevisiae* esetében is, vagyis az oligomannóz struktúrák interakciók révén befolyásolják a citokinrendszert. Utóbbi kísérletben leukotriéntermelés is bekövetkezett (8). Elképzelhető tehát, hogy a különféle gomba-oligoszaharidok – melyek szignál szerepe a fitopatológiában elfogadott tény – kulcsszerepet játszhatnak a humán infekciók regulációjában is (15). Amennyiben az élesztőgomba oligomannózát az ASCA módosítja, immunpatogenitása megváltozhat (ekkor lesz immunpatogén?). Elképzelhető, hogy ez beindít egy olyan reakciósort a gazdaszervezetben, aminek eredménye gyulladásos folyamat, adott esetben maga a Crohn-betegség.

A bélcsatornába jutó számtalan, táplálékból származó antigéntulajdonságú molekulával és a gyomor-bél tractusban kolonizált nagyszámú baktériumféleséggel szemben a nyálkahártya immunrendszere életre szóló toleranciát alakít ki. Ez a folyamat az ún. „oral tolerance" (orális tolerancia), ami a szervezet egészsége szempontjából is nagyon fontos. Tudnunk kell, hogy a tápcsatornába bejutott kórokozókkal, azok termékeivel (például toxinok) szemben a nagy kiterjedésű gastrointestinalis nyálkahártyán (~200–400 m^2) lokális szekretoros immunválasz és/vagy szisztémás – a vérből kimutatható humorális és celluláris – válaszreakció alakul ki. Az immunválasz ilyen esetekben 1-es (antigénprezentáló sejtek, B-lymphocyták, T-helper-1-sejtek és a phagocyták részvételével), vagy 2-es típusú (részt vesznek benne az antigénprezentáló sejtek, T-helper-2-sejtek és citokinjeik, B-lymphocyták, hízósejtek, eosinophil granulocyták részvételével) válaszreakció lehet. Súlyos szisztémás stresszhatás, immunszuppresszió és/vagy szisztémásan bejutó mikrobák hatására az eukaryota patogénekkel szemben védekezést jelentő 1-es típusú adaptív immunválasz helyett 2-es típusú immunreakció alakul ki (18, 19).

Az általunk vizsgált bélgyulladásban (Crohn-betegség, colitis ulcerosa, coeliakia) szenvedő betegek szérumából a tápcsatornába a táplálék formájában bejutó *Saccharomyces cerevisiae* gombaantigénnel szembeni ellenanyagválaszt lehetett kimutatni. Nem vizsgáltuk az antigénnel szembeni sejtes immunválaszt. Megállapítható, hogy az egészségesekből származó mintákkal szemben jelentősen emelkedett a

betegek szérumában az IgG- és IgA-típusú ASCA szintje. Valószínűsítjük, hogy a fenti betegségekben kimutatható felszívódási zavar okozhatja, hogy a bélcsatornából a *Saccharomyces cerevisiae* vagy antigénjei áthatolnak a nyálkahártyán, és szisztémás szerológiai választ indítanak el. Meg kell említeni, hogy az így bejutó antigénekkel szembeni immunválasz fokozható, ha az antigén és egy a környezetében felszaporodó adjuváns együtt jut át a sérült nyálkahártya védekező rendszerén (5, 11). Amennyiben a *Saccharomyces cerevisiae* antigénjei közül a polimerizált mannóz oldallánc köti az ellenanyagot, akkor ez újabb diagnosztikus lehetőséget is jelenthet. A mannózról ismert továbbá, hogy immunmodulátor. Tudjuk, hogy a bélcsatorna nyugalomba helyezése (elemi diéta, teljes parenteralis táplálás, a széklet kirekesztése) javíthat a Crohn-betegek állapotán. Az ASCA pozitív betegek „kizárásos" diétás kezelése indokolt lehet, és a pékélesztő étrendből való tartós kiiktatása javasolt, ha a beteg állapota a diéta hatására javul (1).

Az irodalomban a megemelkedett ASCA IgG- és IgA-titert tartják fontosnak, ami az aktivitást jelzi Crohn-betegségben, szemben más gyulladásos bélbetegségekkel. Az általunk vizsgált ASCA pozitív CD (10/42), UC (1/10) és coeliakia (3/16) esetekben a szérumban megjelenő ellenanyagok *Saccharomyces cerevisiae*-vel szembeni szisztémás immunreakciót jeleznek. Úgy gondoljuk, hogy megszűnik a pékélesztő antigénekkel szembeni orális tolerancia (19). Ez a reakció lehet direkt hatás és/vagy egy nem azonosított mikroorganizmus antigénnel szembeni keresztreaktivitás eredménye. Ebben a mannánok közös immunmodulátor jellege közrejátszhat (3).

Nemzetközi viszonylatban sincs nagy beteganyagon ASCA felmérés, de a különböző országokban kapott közel hasonló eredmények ennek a viszonylag egyszerű vizsgálatnak különleges szerepet adhatnak az IBD diagnosztikájában. Magyar populáción még nem végeztek gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegeknél ASCA kimutatására vizsgálatokat, és a viszonylag kis esetszám miatt ez a munkánk is csak „előtanulmány" lehet.

IRODALOM: 1. *Barclay, G. R., McKenzie, H., Pennington, J. és mtsai*: The effect of Dietary Yeast on the Activity of Stable Chronic Crohn's Disease. Scand. J. Gastroenterol., 1992, *27*, 196-200. – 2. *Barnes, R. M. R., Allan, S., Taylor-Robinson, C. H. és mtsa*: Serum antibodies reactive with Saccharomyces cerevisiae in inflammatory bowel disease: is IgA antibody a marker for Crohn's disease? Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol., 1990, *92*, 9-15. – 3. *Domer, J., Elkins, K., Ennist, D. és mtsa*: Modulation of immune responses by surface polysaccharides of Candida albicans. Rev. Infect. Dis., 1988, *10*, S419-S422. – 4. *Giaffer, M. H., Clark, A., Holdsworth, C. D.*: Antibodies to Saccharomyces cerevisiae in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. Gut, 1992, *33*, 1071-1075. – 5. *Falchuk, K. R., Isselbacher, K. J.*: Circulating antibodies to bovine albumin in ulcerative colitis and Crohn's disease. Characterization of the antibody response. Gastroenterology, 1976, *70*, 5-8. – 6. *Heelan, B. T., Allan, S., Barnes, R. M. R.*: Identification of a 200-kDa glycoprotein antigen of Saccharomyces cerevisiae. Immunology Letters, 1991, *28*, 181-186. – 7. *Hoffenberg, E. J., Fidanza, S., Sauaia, A.*: Serologic testing for inflammatory bowel disease. J. Pediatr., 1999, *134*, 447-452. – 8. *Janusz, M. J., Austen, K. F., Czop, J. K.*: Isolation of a yeast heptaglucoside that inhibits monocyte phagocytosis of zymosan particles. J. Immunology, 1989, *142*, 959-965. – 9. *Jouault, T., Lepage, G., Bernigaud, A. és mtsai*: Beta-1,2 linked oligomannosides from Candida albicans act as signals for tumor necrosis factor alpha production. Infect. Immun., 1995, *63*, 2378-2381. – 10. *Kagnoff, M. F.*: Celiac Disease: A Model of an Immunologically Mediated Intestinal Disease. Gut and Intestinal Immunology. In Immunology and Allergy Clinics of North America. W. B. Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich, Inc. Philadelphia – 8:3, December 1988, 505-520. – 11. *Knoflach, P., Park, B. H., Cunningham, R. és mtsai*: Serum antibodies to cow's milk proteins in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology, 1987, *92*, 479-485. – 12. *Pontow, S. E., Kery, V., Stahl, P. D.*: Mannose receptor. Int. Rev. Cytol., 1992, *137B*, 221-244. – 13. *Main, J., McKenzie, H., Yeaman, G. R.*: Antibody to Saccharomyces cerevisiae (baker's yeats) in Crohn' disease. BMJ., 1988, *297*, 1105-1106. – 14. *Quinton, J. F., Sendid, B., Reumax, D. és mtsa*: Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. Gut, 1998, *42*, 788-791. – 15. *Ryan C.*: Oligosaccharide signals: From plant defense to parasite offense. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, *91*, 1-2. – 16. *Sander, U., Kunze, I., Bröker, M. és mtsa*: Humoral immune response to a 200-kDa glycoprotein antigen of Saccharomyces cerevisiae is common in man. Immunology Letters, 1998, *61*, 113-117. – 17. *Sendid, B., Colombel, J. F., Jacquinot, P. M. és mtsa*: Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1996, *2*, 219-226. – 18. *Spellberg, B., Edwards, J. E.*: Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. Clin. Infect. Dis., 2001, *32*, 76-102. – 19. *Strobel, S., Mowat, A. M.*: Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. Immunol. Today, 1998, *19*, 173-181. – 20. *Trinel, P. A., Planckes, Y., Gerold, P. és mtsai*: The Candida albicans phospholipomannan is a family of glycolipids presenting phosphoinositolmannosides with long linear chains of beta-1,2-linked mannose residues. J. Biol. Chem., 1999, *274*, 30520-30526. – 21. *Vidrich, A., Lee, J., James, E. és mtsa*: Seggregation of pANCA antigenic recognition by DNase treatment of neutrophils: ulcerative colitis, type I autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis. J. Clin. Immunol., 1995, *15*, 293-299

(Barta Zsolt dr., *Debrecen*, Móricz Zs. krt. 22. 4004)

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) 934-9449

GENTOS®

Természetes alapú, hatékony gyógyszer prosztatamegnagyobbodás, akut és krónikus prosztatamegbetegedések, hólyagbántalmak és vizelési panaszok gyógyítására

Prosztatamegnagyobbodásban szenvedő betegek esetében a GENTOS® bizonyítottan[1]:

- Antiproliferatív hatást fejt ki a prosztatára
- Csökkenti a maradék vizelettérfogatot
- Javítja a vizelési rendellenességeket az IPSS értékek jelentős javításával

Prosztata és húgyúti gyulladásban szenvedő betegek esetében a GENTOS® bizonyítottan[1]:

- Gyulladásgátló hatású a húgyivarszervekben
- A detrusor tónus szabályozásával csökkenti a vizelési rendellenességeket
- Enyhíti a fájdalmat (prosztatafájdalom, gáttáji fájdalom, fájdalmas vizelés)
- A mikrocirkuláció növelésével javítja a szexuális funkciót
- Gyorsítja a prosztataműtét utáni felépülést

A GENTOS® jelentősen javítja a prosztatabetegségekben szenvedők életminőségét.

További információért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot vagy forduljon a Phytomed Kft-hez. (1051 Bp. Vörösmarty tér 1. Tel: (1) 327 4356).

1 COMP (Clinical Observation&Monitoring Study) 1998 – a részletes tanulmány elérhető a Phytomed Kft-nél.

Ellenjavallatok: a hatóanyagokkal szembeni túlérzékenység
A Gentos® vény nélkül kiadható gyógyszer.

BITTNER

Hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása

Szőts Mónika dr.[1], Szapáry László dr.[1], Nagy Ferenc dr. és Vető Ferenc dr.[2]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika (igazgató: Czopf József dr.)[1]
Idegsebészeti Klinika (igazgató: Dóczi Tamás dr.)[2]

A hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia (Rendu–Osler–Weber-kór) a bőrön, nyálkahártyán, parenchymás szervekben jellegzetes angiodysplasiás elváltozásokkal járó, autoszomális dominánsan öröklődő betegség, mely az esetek kb. 40%-ában a központi idegrendszert is érinti. A leggyakoribb neurológiai szövődmény az intracerebralis tályog, amely hátterében mindig igazolható egy vagy több pulmonalis arteriovenosus malformatio. A szerzők esetismertetésükben a hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia talaján kialakult agytályog miatt kezelt betegük kórtörténetét ismertetik. A 33 éves férfi élete első epilepsziás rosszulléte, majd ezt követő progresszív jobb féltekei tünetek, koponyaűri nyomásfokozódás miatt került felvételre. Tünetei hátterében jobb frontalis tályog igazolódott, melyet műtéti úton eltávolítottak. A negatív eredményű góckutatás, a beteg és több családtag gyakori orrvérzése, valamint a testvér anamnézisében felderíthető recidiváló cerebralis abscessus alapján merült fel a hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia lehetősége. A tályog okaként pulmonalis arteriovenosus malformatióra derült fény, melyet később tüdőangiográfia során embolizáltak. Az agytályog jól ismert idegrendszeri szövődmény hereditaer haemorrhagiás teleangiectasiában, testvérpárnál előfordulását ezidáig az irodalomban nem ismertették. A szerzők esete felhívja a figyelmet arra, hogy tisztázatlan eredetű agytályogban szenvedő fiatal betegnél, különösen ha a klasszikus primer góc hiányzik, keresni kell a Rendu–Osler–Weber-kór jellegzetes tüneteit, mellyek családi halmozódása megerősítheti gyanúnkat.

Kulcsszavak: hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia, agytályog, pulmonalis arteriovenosus fistula

Familiar brain abscess as a complication of hereditary hemorrhagic telangiectasia. The hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease) is an inherited autosomal dominant disease with angiodysplasia of the skin, mucosa, parenchymal organs, and it can affect the central nervous system. In 40% of the cases neurological complications, most frequently intracerebral abscesses occur. In this study, the case history of a patient with central nervous system manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia showing familiar aggregation of brain abscess will be presented. A young male patient was admitted to Neurogical Department because of his first epileptic seizure and progressive right hemispheric symptoms. His examinations showed frontal abscess, which was surgically removed. The frequent nose-bleeding of the patient and recurrent brain abscess in his brother's history provided the possibility of hereditary hemorrhagic telangiectasia. The background of brain abscess were multiple pulmonary arteriovenous malformation, which were embolized by repeated angiography. Familiar brain abscess is very rare. However, in the case of brain abscess especially with familiarity diagnosis of the Rendu-Osler-Weber disease should be considered.

Key words: hereditary hemorrhagic telangiectasia, cerebral abscess, pulmonary arteriovenous fistula

Először *Rendu* írta le 1896-ban a teleangiectasiákkal, ismétlődő orrvérzésekkel jellemzett betegséget, mint önálló kórképet. A hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia (M. Rendu–Osler–Weber, HHT) autoszomális domináns módon öröklődő megbetegedés, melynek gyakorisága 1-2/100 000/év (8, 15).

A jellegzetes angiodysplasiás elváltozások okozta első tünetek ritkán gyermekkorban is jelentkezhetnek, fiatal felnőttkorban az esetek 80%-ában orrvérzés formájában (24). A betegek kb. 15–23%-ánál található pulmonalis arteriovenosus malformatio (PAVM) (1, 2), mely igen gyakran neurológiai szövődményekhez vezet (12). Ezek közül kiemelt jelentőségű a később ismertetendő prevenció kérdése miatt az agytályog kialakulása (2, 11, 16, 20). Amennyiben a felfedezett PAVM nem kerül megoldásra, számolni kell a recidíva veszélyével (12).

Bár örökletes betegségről van szó, ugyanazon családon belül hasonló idegrendszeri szövődmény jelentkezése az irodalom alapján igen ritka, másod-unokatestvéreknél írták le cerebralis tályog előfordulását (5).

Rövidítések: HHT = hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia; PAVM = pulmonalis arteriovenosus malformatio

Tanulmányunkban HHT talaján idegrendszeri szövődményként kialakult agytályog miatt kezelt betegünk esetét ismertetjük.

Esetismertetés

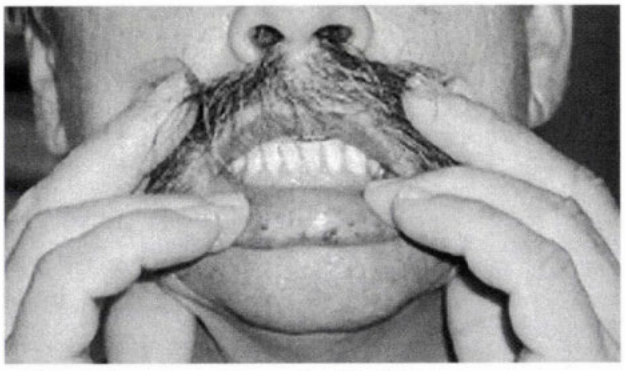
A 33 éves férfi beteg 1988 áprilisában, élete első epilepsziás rosszullétét követően bitemporalis fejfájással került klinikánkra. Anamnézisében gyermekkora óta fennálló orrvérzések szerepeltek, fizikális vizsgálata során száj- és orrnyálkahártyáján több teleangiectasia volt látható *(1. ábra)*. Felvételekor a rosszullét utáni torpiditáson kívül *neurológiai kórjele* nem volt. *EEG*-vizsgálata jobb oldali lassú aszimmetriát mutatott, feltehetően frontobasalis indulású elektrográfiás rohammintával. Az agy *szcintigráfiás* vizsgálata jobb oldalon frontalisan 6 × 5 cm-es izotópdúsulást igazolt, mely felvetette tályog vagy térfoglalás lehetőségét. A jobb oldali percutan *carotisangiographián* a frontalis régióban érszegény terület mutatkozott az arteria cerebri anterior megemeltségével *(2. ábra)*. Panaszai és neurológiai statusa progrediáltak, jobb féltekei gócjelek jelentek meg, torpiditása fokozódott. Tumor gyanúja miatt az Idegsebészeti Klinikára helyeztük át, ahol jobb oldali frontalis cranioectomia történt, a felszín alatt 1,5 cm mélyen elhelyezkedő tokos tályogot távolítottak el. A postoperativ szak antibiotikus védelem mellett zavartalanul zajlott. Bakteriológiai vizsgálat során baktérium nem tenyészett ki. A góckutatásra irányuló vizsgálatok negatív eredményűek voltak. Idegrendszeri kórjelei fokozatosan regrediáltak. Fél évvel később készült koponya CT-vizsgálata műtét utáni állapotot mutatott, a tályog recidívája nélkül.

Az egyéni és családi anamnézis, valamint a tünetek alapján Rendu–Osler–Weber-kór irányában indítottunk vizsgálatokat. A tüdőszcintigráfia mindkét alsó lebenyben több arteriovenosus (AV-) shuntöt valószínűsített. A bal oldaliak jelenlétét azonban a mellkas-röntgenfelvétel és a CT nem erősítette meg.

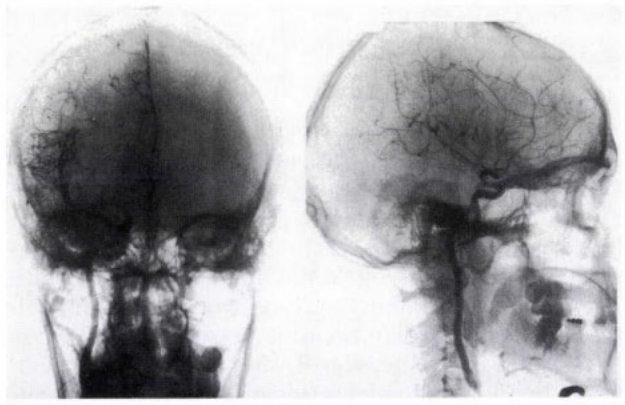
1989-ben a jobb oldali rekesz feletti 1,5 cm-es AV-shunt embolisatiója csak részben történt meg (13), 1995 szeptemberében a malformatiót teljesen lezárták. A beteg évenként jár ellenőrzésre, neurológiai statusában diszkrét frontalis pszichés tüneteken kívül eltérés nincs. Legutóbbi, 2000 elején készített mellkas CT-felvétel jobb oldalon basalisan újabb AV-malformatiót vetett fel *(3. ábra)*, jelenlétét a tartósan fennálló polyglobulia is valószínűsíti.

A beteg fiútestvérét négy évvel korábban ugyancsak cerebralis tályog miatt kezelték, 35 éves korában. A testvér kórházi felvételét betegünkhöz hasonlóan epilepsziás rosszullét előzte meg, és progrediáló tudatzavara hátterében szintén agytályog igazolódott, melyet eltávolítottak. A góckutatás során igazolt pulmonalis AV-malformatiója azonban nem került megoldásra, mivel a beteg ehhez nem járult hozzá. Hét év múlva ismételten agytályog alakult ki, melyet megoperáltak, a szövődményként fellépő pulmonalis embolia következtében a testvér 42 évesen meghalt.

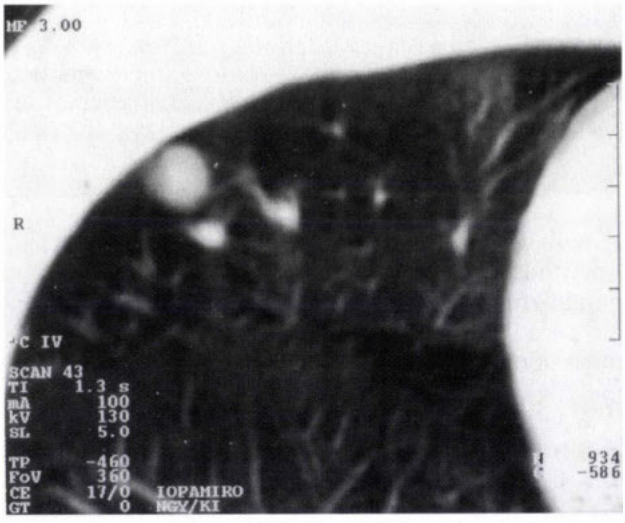
A családban az anyai nagyapa szenvedett gyakori orrvérzésekben, mind az öt gyermekénél hasonló tünetek voltak észlelhetőek. Egyikük 47 évesen súlyos jobb féltekei agyinfarctust szenvedett. A többieknél komplikáció nem fordult elő. A testvérek közül egy lánytestvér vállalta a pulmonalis malforma-



1. ábra: Teleangiectasiák a szájnyálkahártyán



2. ábra: Jobb oldali carotisangiographia: érszegény terület a frontalis régióban



3. ábra: Mellkas-CT-felvétel: jobb oldali basalis arteriovenosus malformatio gyanúja

tio kimutatásához szükséges vizsgálatok elvégzését, nála azonban AV-malformatióra nem derült fény. Betegünk gyermekei közül fia mindennapos orrvérzésekről számol be, lánya panaszmentes. Vizsgálatunkkor egyiküknél sem voltak láthatók a bőr- és nyálkahártya teleangiectasiás elváltozásai. Képalkotó vizsgálatokkal a cerebralis, valamint a pulmonalis érmalformatio lehetőségét kizártuk.

Megbeszélés

A HHT örökletes jellegét *Osler* és *Weber* írták le először (18), az esetek kb. 2%-ában azonban családi halmozódás nincs (24). A közelmúltban fedezték fel a betegségért feltételezhetően felelős endoglin nevű membránproteint kódoló gén mutációját, mely a 9-es kromoszóma q3-as helyéhez kötött. A károsodott gén következményeként kevesebb normális endothelin termelődik, és a kóros endothelsejt-funkciók vascularis fejlődési rendellenességhez vezetnek (14, 25). A teleangiectasiák 1–3 mm átmérőjű értágulatok, szövettanilag az érfal lamina elasticájának és lamina muscularisának dysplasiájával járnak.

A tünetek gyakorisága és heterogenitása egyre kifejezettebbé válik az életkor előrehaladtával. Legtöbbször elsőként recidiváló *orrvérzések* jelentkeznek (3, 26), melyek gyakran súlyos vashiányos anaemiához vezetnek. A *bőr* teleangiectasiái az esetek egyharmadában a 30. életév előtt megjelennek.

A *pulmonalis* AV-fistulák nagyobb része a pulmonalis artériákból származik. A jobb-bal shunt jelenléte miatt dyspnoe, cyanosis, ennek következtében kialakuló polyglobulia a jellemző (4, 20, 24). A fistulák 65–70%-a az alsó lebenyekben található (27).

Az *idegrendszeri* tünetek változatosak: fejfájás, visszatérő syncope, diplopia, szédülés, látás, hallászavar, dysarthria, paresis, paraesthesia. A paradox embolisatio miatt kialakuló cerebralis tályog előfordulása PAVM esetén kb. 5–6%-os (1), sokszor első manifesztációja a betegségeknek. Általában supratentorialis lokalizációjú (21, 23, 28). Patogenezisében perifériás septicus microembolusok szisztémás keringésbe jutása játszik szerepet (1), a tályog kialakulását a betegséggel társuló hypoxia és/vagy polycythaemia is elősegíti. A cerebralis teleangiectasiák szövődményeként subarachnoidealis (22), intracerebralis, intraventricularis vérzés alakulhat ki (9). Az érfejlődési rendellenesség érintheti a gerincvelőt is (19), általában az alsó thoracalis és lumbalis szakaszon. Az idegrendszeri szövődményeket az *1. táblázatban* foglaljuk össze.

A *gastrointestinalis* érintettség ritkán súlyos vérzésekhez vezet, jellemző az anaemiát okozó krónikus vérveszteség (24).

A *májban* az arteriovenosus shuntök mellett portosystemás shuntök is keletkezhetnek, melyek súlyos gastrointestinalis vérzés esetén hepaticus encephalopathiát okozhatnak (9, 24).

A korai felismerés a pulmonalis, hepaticus, cerebralis szövődmények, illetve ezek recidivájának megelőzése miatt fontos (6, 7, 17, 20). A diagnózis felállításakor a következő tüneteket kell figyelembe venni: ismétlődő epistaxisok, teleangiectasiák, autoszomális domináns öröklődés, visceralis panaszok (3,18). Az AV-malformatiót az esetek 90%-ában a natív mellkas-röntgenfelvétel kimutatja, kis elváltozás igazolására azonban nem elégséges. A pulmonalis szcintigráfia mellett korszerű noninvasiv vizsgálat a mellkas CT (2, 16). A végleges diagnózis felállításához pulmonalis angiográfia elvégzésére van szükség. Cerebralis malformatiók gyanújakor szükséges vizsgálat a koponya MR, MR angiographia és a digitalis subtractiós angiographia.

Gastrointestinalis vérzés esetén az első választandó módszer az endoszkópiás vizsgálat.

Az érintett személyek esetén rendszeres cardiopulmonalis kontroll indokolt. Amennyiben familiaris érintettségre van gyanú, fontos a család tagjainak átvizsgálása is pulmonalis AV-fistula keresése céljából. Lehetőség szerint gyermekkorban MR-vizsgálatnak kell történnie, a cerebralis AV-malformatio kizárása, szövődmények megelőzése céljából (9). A betegség az élettartamot nem rövidíti meg (24). Anaemia esetében élethosszig tartó vas-, illetve folsavkezelés válhat szükségessé. A thrombocytaaggregációt gátló szereket kerülni kell. Epistaxis, illetve gastrointestinalis vérzés esetén lézer-, cryocoagulatio jöhet szóba. További terápiás lehetőség oestrogen-, progesterontartalmú készítmények adása (19). A tüdő arteriovenosus fistuláinak ellátásánál a kevésbé in-

1. táblázat: Neurológiai komplikációk Rendu–Osler–Weber-kórban*

Cerebralis ischaemia
- Polycythaemiához vagy hypoxaemiához kapcsolódó pulmonalis AV-malformatio
- Paradox embolisatio a pulmonalis AV malformatióból
- Levegőembolisatio a pulmonalis AV-malformatióból

Intracerebralis haemorrhagia
- Teleangiectasiák és angiomák
- AV-malformatiók
- Aneurysmák (saccularis, mycoticus)

Carotido-cavernosus fistula

Agytályog, encephalitis, meningitis
- Septicus embolisatio a pulmonalis AV-shuntből

Gerincvelői ischaemia vagy haemorrhagia
- Teleangiectasiák és angiomák
- AV-malformatiók
- Aneurysmák

Retinalis haemorrhagia
- Teleangiectasiák és angiomák
- AV-malformatiók

Encephalopatia
- Hepaticus AV-malformatióhoz kapcsolódó portosystemás shunt

*Migrén***

*Epilepszia***

* Betsy, B. L. és mtsai (2)
** Guttmacher és mtsai (9)

vazív, de hatékonynak bizonyult embolisatio jön szóba (9, 20). E beavatkozás célja a cardialis (szívelégtelenség), illetve cerebralis komplikációk megelőzése (6, 7, 10). Multiplex pulmonalis malformatiók esetén lehetőség van a több ülésben végzett embolisatióra. A kezelés megkezdése előtt fontos valamennyi AV-fistula felderítése, mivel a csak részleges eltávolítás a megmaradók gyors növekedéséhez vezethet. Mindemellett újabbak kialakulásával is számolnunk kell, mint ahogy azt betegünknél is láttuk.

Esettanulmányunk ismertetésével az volt a célunk, hogy felhívjuk a figyelmet azon tünetekre, amelyek előfordulásakor Rendu–Osler–Weber-kórra kell gondolnunk. Az irodalomban nem találtunk olyan esetet, amelyben a betegség súlyos szövődménye – az agytályog – testvérpárnál jelentkezett volna. Cerebralis – különösen recidiváló – tályog esetén mindenképpen gondolni kell, főleg fiatal betegnél a hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia lehetőségére. Ezzel összefüggésben hangsúlyozzuk a családtagokra is kiterjesztendő vizsgálatok és a hosszú távú követés jelentőségét.

Köszönetnyilvánítás: A beteg követésében, kezelésében nyújtott segítségért a szerzők köszönetüket fejezik ki a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinikájának.

IRODALOM: *Adams, H. P., Subbiah, B., Erich, P. és mtsai:* Neurological aspects of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch. Neurol., 1977, *34,* 101-104. – 2. *Betsy, B. L., Jose, B., Steve, K. és mtsai:* Diagnosis of pulmonary arteriovenous malformation by ultrafast chest computed tomography in Rendu-Osler-Weber syndrome with cerebral ischemia-a case report. Angiology J. Vasc. Diseases, 1992, *43,* 522-527. – 3. *Bird, R. M., Hammersten, J. F., Marhall, R. A és mtsai:* A family reunion: a study of hereditary hemorrhagic telangiectasia. N. Engl. J. Med., 1957, *257,* 105-109. – 4. *Dines, D. E., Arms, P. E., Bernatz, P. E. és mtsai:* Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin. Proc., 1974, *49,* 460-465. – 5. *Dyer, N. H.:* Cerebral abscess in hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of two case in a family. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1967, *30,* 563-567. – 6. *Finkelstein, R., Engel, A., Simri, W. és mtsai:* Brain abscess: the lung connection. J. Intern. Med., 1996, *240,* 33-36. – 7. *Fuentes, P. M. A., Otero, C. R., Ortega, R. F. és mtsai:* Cerebral abscesses as first manifestation of a familial pulmonary arteriovenous fistula. Arch. Broncopneumol., 1999, *35,* 407-409. – 8. *Garland, H. G., Anning, S. T.:* Hereditary hemorrhagic telangiectasia. A genetic and biographical study. Brit. J. Derm., 1950, *62,* 289-310. – 9. *Guttmacher, A. E., Douglas, A., Marchuk és mtsai:* Hereditary hemorrhagic telangiectasia. N. Engl. J. Med., 1995, *333,* 918-924. – 10. *Hall, W. A.:* Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber disease). J. Neurosurg., 1994, *81,* 294-296. – 11. *Kawaguchi, T., Fuiita, S., Yamada H. és mtsai:* Multiple cerebral and pulmonary malformations in association with brain and subcutaneous abscesses. A possible variant of hereditary hemorrhagic telangiectasia-case report. Neurol. Med. Chir., 1990, *30,* 272-276. – 12. *Kikuchi, K., Koada, M., Shioya, H. és mtsai:* Recurrent brain abscess associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber disease)-case report. Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 1992, *32,* 891-895. – 13. *Kiss, A., Horváth, L., Grexa, E. és mtsai:* Pulmonalis arteriovenosus shunt embolisatioja Gianturco spirállal (esetismertetés). Magyar Radiológia, 1991, *65,* 129-134. – 14. *McAllister, K. A., Grogg, K. M., Johnson, D. W. és mtsai:* Endoglin, a TGF-β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nature Genetics, 1994, *8,* 345-351. – 15. *McKusick, V. A.:* Mendelian inheritance in man. 6th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore. 1983, 506-507. old. – *Momma, F., Ohara, S., Ohyanna, T. és mtsai:* Brain abscess associated with congenital pulmonary arteriovenous fistula. Urg. Neurol., 1990, *34,* 439-441. – 17. *Noval, M. J., Nuno, M. F., Anitua, R. M. J. és mtsai:* Familial study of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ana. Med. Interna, 1998, *10,* 534-537. – 18. *Osler, W.:* On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1901, *12,* 333-337. – 19. *Peery, W. H:* Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu disease). Am. J. Med., 1987, *82,* 989-997. – 20. *Pick, A., Deschamps, C., Stanson, A. W.:* Pulmonary arteriovenous fistula: presentation, diagnosis and treatment. World J. Surg., 1999, *23,* 1118-1122. – 21. *Press, O. W., Ramsey, P. G.:* Central nervous system infections associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am. J. Med., 1984, *77,* 86-92. – 22. *Quickel, K. E., Whaley, R. J.:* Subarachnoid hemorrhage in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Neurology, 1967, *17,* 716-719. – 23. *Roman, G., Fisher, M., Perl, D. P és mtsai:* Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of two cases and review of the literature. Ann. Neurol., 1978, *4,* 130-144. – 24. *Römer, W., Burk, M., Schneider, W.:* Hereditäre haemorrhagische Teleangiektasie (M. Osler). Dtsch. med. Wschr., 1992, *117,* 669-675. – 25. *Shovlin, C. L., Hughes J. M. B., Tuddenham, E.G.D. és mtsai:* A gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. Nature Genetics, 1994, *6,* 205-209. – 26. *Stecker, R. H., Lake, C. F.:* Hereditary hemorrhagic telangiectasia: review of 102 cases and presentation of an innovation to septodermoplasty. Arch. Otolaryngol., 1965, *82,* 522-526. – 27. *White, R. I., Lynch-Nylan, A., Terry, P. és mtsai:* Pulmonary arteriovenous malformations: Techniques and long-term outcome of embolotherapy. Radiology, 1988, *169,* 663-669. – *28. Wilkins, E. G., O'Fearghall, M., Caroll, J. O.:* Recurrent cerebral abscess in hereditary haemorrhagic telangiectasia (letter). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1983, *46,* 963-965.

(Szőts Mónika dr., *Pécs*, Rét u. 2. 7623
e-mail: szots@neuro.pote.hu)

A magyar ideg- elmegyógyászat klinikai-tudományos megteremtője: Laufenauer Károly (1848–1901)

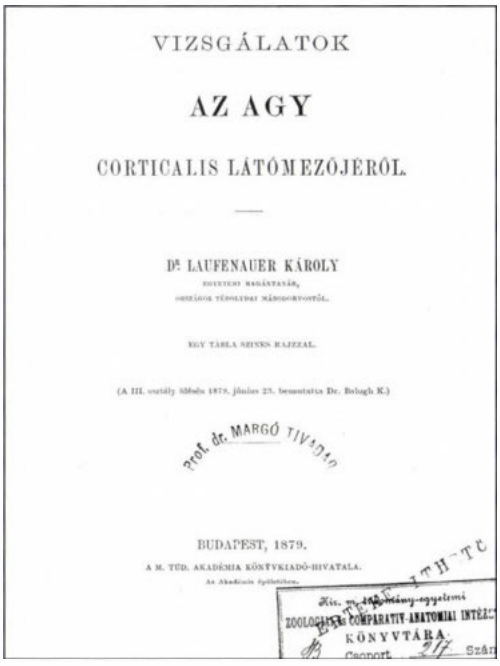
A méltán világhírű hazai agykutatás aránylag rövid múlta tekinthet vissza. *Lenhossék József* idegszövettani kutatásaival kezdődött, amelyet *Balogh Kálmán* neurofiziológiai vizsgálatai egészítettek ki. „Az agy féltekének és a kis agynak működéséről" írott monográfiája (1) kitűnő kiindulásul szolgált a klinikai ideggyógyászathoz. Kortársuk, *Schwartzer Ferenc* a morfológiailag még megfoghatatlan lelki betegségek kezelése terén lett úttörő, noha önálló tanszékhez soha nem jutott. E tudós triász munkásságának eredményeit jeles tanítványuk, *Laufenauer Károly* egyesítette korszerű ideg- és elmegyógyászattá, de tantárgyként csak az utóbbit adta elő 1882-től, a száz évvel ezelőtt bekövetkezett haláláig. Őt tekinthetjük tehát a kettős diszciplína első hazai képviselőjének. Intézetéből nőtt ki a híres Schaffer-iskola, tanítványaiból *(Miskolczy Dezső, Sántha Kálmán, Környei István)* máig ható mesterek lettek, akik az „agykutatás századában" mindig a legmagasabb szintet képviselték.

Laufenauer Károly Székesfehérvárott született 1848. július 17-én. Szüleinek vagyontalan voltát az akadémiai nekrológ írója is hangsúlyozta (4). Középiskoláit királyi városában végezte, majd a pesti medicinára iratkozott, ahol 1873-ban kitűnő minősítéssel lege artis orvosdoktorrá avatták. Már medikusként bejárt Schwartzer Ferenc magán „őrüldéjébe", társai nem kis furcsallására. Hiszen a pszichiátria akkor még az elismertség határán kívül esett, az elmegyógyászokat afféle szerzetesi fegyelmet fogadó önkéntes ápolóknak tekintették, akik az eredmény reménye nélkül vállaltak egész életre szóló sorsközösséget ápoltjaikkal. Így látszott kívülről, de a fiatal másodorvos belülről már mást, többet tapasztalt. Azt, hogy a lelki betegek között alig akad „megkötözni való" dühöngő, így a hagyományos tébolydák börtönjellegén sürgősen változtatni kell. Hároméves tapasztalata, valamint a külföldi statisztikák alapján kitűnő kis monográfiát írt e bonyolult gond megoldási javaslatáról (6). Szerinte a három legfőbb ok: a civilizáció, az iszákosság és az öröklődés. Közülük az elsőt nem lehet befolyásolni, a másik kettőt viszont szükséges. A zsúfoltság megszűntetése, valamint a bentlakók foglalkoztatása, a „no restraint" humánus szellemének meghonosítása olyan kedvező irányba mutat, amely szabad bejárású kórházi jelleget biztosít az épületnek. Így lett az „őrülde" majd tébolyda, végül elmegyógyintézet. A betegek kolóniákban dolgoztak, bizonyos fokig önellátókká váltak, s ez hidat jelentett a külvilág felé. A szabadságot biztosító intézetek építése mellett már ekkor hangsúlyozta az elmekórtan egyetemi oktatásának fontosságát, különösen törvényszéki szempontból.

A karon kívüli fiatal orvos tevékenységére hamar felfigyeltek a jószemű illetékesek. Két esztendei ösztöndíjat szavaztak meg neki, miként *Tauffer Vilmosnak*. Egyiket *Meynert* bécsi, a másikat *Westphal* berlini híres intézetében töltötte. Igaz, mindketten elsősorban a neurológia pápái voltak, de a császárváros egyetemén *Krafft-Ebing* adta elő a pszichiátriát, így a korszerű elmegyógyászat elsajátításáért elég volt a szomszéd intézetbe mennie. Nem véletlen, hogy az ő tankönyvét (5) fordította le magyarra. Meynert mellől már 1877-ben elküldte az Orvosi Hetilapnak „Az elsődleges téboly kérdésének jelenlegi álláspontjáról" szóló beszámolóját. A *Kétly Károly* professzor nekrológjában említett „kettős hídképződés" című cikkével a nevezett évfolyamban nem találkoztam, pedig a híres Hőgyes-féle Millenniumi Emlékkönyv (3) szintén regisztrálja. Pszichiátriai érdeklődését bizonyítják további úti levelei. Bécsből elindulva meglátogatta a *Kratochwill* tanár vezetése alatt álló prágai, azt követően a drezdai, a lipcsei és kevésbé ismert intézeteket. Mindenütt a „no restraint" gyakorlatának bevezetését észlelte. Nagyon meglepődött, amikor a coldlitzi kolónián az ápoltakat éles szerszámokkal látta aratni. A veszély legcsekélyebb jele nélkül. Érdekes, hogy berlini beszámolójában a világhírű Westphal nevét meg sem említi, elvégre elsősorban az elmebetegügy érdekelte. Megvalósulni látta azon elképzeléseit, amelyekről már elindulása előtt javaslatokat írt.

Hazatérése után 1878-ban az elmegyógyászat tárgyköréből magántanárrá habilitálták, s a Lipótmezei Tébolyda másodorvosa lett, ahol a boncolást is maga végezte. Közben folytatta az idegélettani kutatásait, ennek lett eredménye a „Vizsgálatok az agy corticalis látómezejéről" című monográfiája (7) *(1. ábra)*, amelyet *Balogh Kálmán* mutatott be a MTA III. osztályának 1879. június 23-i ülésén. Kísérleteit egy állatvédő ma bizonyára elborzadva olvasná. Kölyökmacskákat vakított meg, hogy megfigyelhesse a nyakszirtlebeny csökevényes fejlődését, valamint élő nyulak agyi hátsó lebenyét irtotta ki a látás elvesztésének megállapítására. Másutt szintén ezt tették a tudomány érdekében, az állatkínzás legcsekélyebb szándéka nélkül.

A nagy reményekre jogosító fiatal tudós 1881-től kapott önálló elmebeteg-megfigyelő fiókosztályt a Rókus Kórházon belül. Az 1881/82-es tanévtől végre felvett tárgy lett az elmekórtan. A tanszékre *Mar-*



VIZSGÁLATOK

AZ AGY

CORTICALIS LÁTÓMEZŐJÉRŐL.

Dr. LAUFENAUER KÁROLY

BUDAPEST, 1879.

A M. TUD. AKADÉMIA KÖNYVKIADÓ-HIVATALA.

1. ábra: Első neurofizológiai munkájának címlapja

kusovszky és *Balogh Kálmán* javaslata alapján az akkor 34 éves Laufenauer Károlyt nevezték ki, az új katedrát a régi kórházban helyezték el.

Az oktatásra átengedett 50 ágyas elmebeteg-megfigyelő 1884-ben 12 férőhelyes idegosztállyal bővült (2). Majd az elmebeteg részleget 1889-ben Budára, egy átalakított bérházba szállásolták, igazgatási szempontból pedig a Szent János Kórházhoz csatolták. Az ideg- és elmekórtani tanszék az Üllői út 26. szám alatti központi épületbe került. Ezzel az intézkedéssel feladatát nagyon megnehezítették.

Laufenauer Károly rendkívüli tanár közben valósággal „ontotta" a jobbnál jobb dolgozatokat. Fő témaköre az idiotizmus és kretenizmus, a paralysis progressziva, az epilepszia, a koponyasérülésekből származó elmebajok és az agy gócbántalmai, továbbá gerincvelőbántalmakkal járó elmebetegségek. Az Orvosi Hetilap mellett (ne feledjük, Markusovszky és Balogh Kálmán volt a két legfőbb támogatója) írt a Közegészségügyi Lapokba, a Zentralblatt f. d. med. Wissenschaft, a Zentralblatt für Nervenheilkunde, a Therapeutisches Zentralblatt, továbbá a Nouvelle Iconographie de la Salpetriere rangos számaiba. „A gonosztevők agyfelületének alkatáról" című közleményéből kiderül, hogy *Benedikt* bécsi tanárral egyetértve ő is a kéregállomány csökkenését, a tekervények közötti kevesebb áthidalást, a homloklebeny tekervényeinek rövidségét észlelte, ugyanakkor nem voltak elhanyagolhatóak a lezajlott encephalitisek nyomai (8). A Hetilap ugyanazon évfolyamában cikksorozatot közölt a corticalis epilepsziáról. *Charcot* hatására behatóan foglalkozott hipnózissal. Ahogy *Kétly* írta: „Hőgyes Endrével szövetkezve, az ide vonatkozó tünemények kutatása közben több fontos élettani törvényt derítettek fel. Különösen érdekes ezen vizsgálatokból kifolyólag azon új tények felfedezése, hogy hipnotizált nőknél a retináról fénnyel, a hallóideg végkészülékéről hangokkal a test bizonyos izmaiban összehúzódásokat lehet létesíteni (4). A „Des contractures spontanées et provoquées de la langue chez les hystero-épileptiques" című cikkét a párizsi Salpetriere lapja is leközölte. Népszerűsítő előadásokat szintén szívesen tartott. A k. m. Természettudományi Társulatban szépen és közérthetően értekezett az emlékezőtehetségről. „Az emlékezet a múltnak sírja, az ábránd a jövő bölcsője" – állapította meg. A fantázia és ábránd azonos fogalmak, amelyekből kellő tehetség birtokában a Jókai- és Scott-szintű írók élnek. Az álomkép nem egyéb, mint öntudat nélküli emlékezés. Kellő kritikával illeti a mesmeri magnetizmust, amelyet Nansen újra divatba hozott. Kedveli a költői fogalmazást. „Az emlékezet gyors rajzoló és kiszínezi gondolatainkra". Ez azonban soha nem történt a tudományosság rovására.

ELŐADÁSOK

AZ IDEGÉLET VILÁGÁBÓL.

Dr. LAUFENAUER KÁROLY

BUDAPEST.

2. ábra: Népszerüsítő előadásainak címlapja

Az 1890/91-es tanévtől nyilvános rendes tanári kinevezést nyert. Meghívták a Magyar Jogászegyletbe, ahol „kétes elmeállapotok a törvényszék előtt" címmel tartott nagy sikerű előadást. A beszámíthatóság fokát csakis pszichopatológus állapíthatja meg – állította. Ez akkor még egyáltalán nem volt nyilvánvaló. Előadói képességeit a Természettudományi Társulat népszerűsítő estéin kamatoztatta. A Magyar Tudományos Akadémia 1898-ban levelező tagjává választotta. A Bókay-Kétly-Korányi-féle belgyógyászati nagy kézikönyv VI. kötetébe ő írta a „Hűdéses elmezavar", a „Vízfejűség", a „Maladie des tics", a „Hysteria", valamint a „Neurasthenia" fejezeteket, imponáló klinikai tapasztalatokkal és kellő szakirodalmi tájékozottsággal hitelesítve. Az „Előadások az idegélet világából" című könyve 1899-ben jelent meg *(2. ábra)* (9). Nyolc fejezetre osztott: I. Az ide-

gességről általában, II. Járványos idegbajok: tarantizmus, ördögűzés, aacheni és strassburgi pszichotikus járványok, III. Az előző folytatása: főleg a magyarországi boszorkányperek, IV. Az idegesség okai: hajlam, külső tényezők, V. Az idegesség gyógyítása és hipnotizmus, VI. Braid, Charcot és Bernheim tanai a hipnotizmusról, asztaltáncoltatás, szuggeszció, hipnózis a gyógyítás szolgálatában, VII. Idegesség a családi életben, férj, feleség, házasság, szerelem, gyermekek, VIII. A kedély- és idegbajosok életéből. A címek alig engedik sejtetni a remek tartalmat. A járványos idegbajok című fejezet képekkel illusztrált kultur- és orvostörténeti összefoglaló. A függelékben részleteket közöl az 1730–1758 között lefolytatott hódmezővásárhelyi boszorkányperekből. Paracelsus és Weyer cáfolták először a boszorkányok és démonok betegséget okozó szerepét, ám ahogy a szerző írja: „a histerio-epilepsiás páciensek ma is mutathatnak ördög-megszállta tüneteket." A könyv ismertetése több teret érdemelne, de így is kitűnik talán, milyen művelt pszichiáter volt ez a fiatal professzor.

Magánemberként szerette a társaságot, de jelentéktelen külsejére hivatkozva soha nem nősült meg. Képet csak a Vasárnapi Újság őriz róla (12). Nagyon megviselte imádott édesanyjának elvesztése 1892 tavaszán. Tanítványai igyekeztek pótolni a családi meleget. Mellette nőtt jelentős elmegyógyásszá a később tanszéki utód *Moravcsik Ernő Emil*, s intézetéből emelkedett ki *Schaffer Károly*, aki mesterét „a morphologiai alapon nyugvó neurologia honi megalapítójának" nevezte (12). További tanítványai: *Pándy Kálmán, Sarbó Artúr, Ranschburg Pál* és *Hudovernig Károly*. Nagyszerű névsor. *Nyírő Gyula* szintén elsősorban az iskolateremtő mester szerepét emeli ki (10).

Bármennyire kivételes előadónak bizonyult, a klinikai betegbemutatáshoz hallgatóinak őt a nehezen megközelíthető Budára kellett követni. Erre nem mindenki vállalkozott. Nem értette ezt az ésszerűtlen megoldást, de elfogadta a kedvezőtlen feltételeket.

Szeretett a természetben szemlélődni, zenét hallgatni, élvezni a művészetek nagyszerűségét. Gyulladás miatt átesett egy fülműtéten, hallása megromlott, az addig barátkozó ember visszahúzódóvá vált. Nem panaszkodott, bár lett volna mire.

Az 1901. esztendő tavasza gyászkeretes a magyar medicina múltjában. Március 10-én, viszonylag fiatalon elhunyt a kar egyik büszkesége: *Fodor József*, majd április 27-én alig 53 éves korában *Laufenauer Károly* szíve mondta fel a szolgálatot. Koszorúerében elzáró vérrögöt találtak.

Az Orvosi Hetilap hasábjain a tanítvány és tanszéki utód *Moravcsik Ernő Emil* búcsúztatta. A versenytárs Gyógyászat szintén szép nekrológgal tisztelgett emléke előtt, noha egyetlen cikket nem írt bele.

A későbbiek közül kiemelkedik *Pisztora Ferenc* szakszerű méltatása (11). A már többször idézett akadémiai emlékbeszédet *Kétly Károly* tartotta 1902. április 28-án, mivel közvetlen tanítványai között akkor még nem akadt akadémikus. Az Akadémián arra csak akadémikus vállalkozhatott.

Az ideg- és elmegyógyászat hazai históriájában Laufenauer az alfa. A csodálatos folytatás hozzá nyúlik vissza, korai halálának századik évfordulóján.

IRODALOM: 1. *Balogh K.*: Az agy féltekéinek és a kis agynak működéséről. Magyar Tudományos Akadémia, Budapest, 1876. – 2. *Hollán H.*: A Rókus Kórház története. Medicina, Budapest, 1967, 100. old. – 3. *Hőgyes E.*: Millenniumi Emlékkönyv. Athaeneum, Budapest, 1896, 710. old. – 4. *Kétly K.*: Emlékbeszéd Laufenauer Károly levelező tag felett. Magyar Tudományos Akadémia. Budapest, 1902. – 5. *Krafft-Ebing R.*: Az elmebetegségek tankönyve I-II. (ford.: Laufenauer Károly) MOKTK. Budapest, 1883. – 6. *Laufenauer K.*: Az elmegyógyintézetek túltömöttsége, annak okai- és elhárításáról. Budapest, 1875. – 7. *Laufenauer K.*: Vizsgálatok az agy corticalis látómezejéről. Magyar Tudományos Akadémia. Budapest, 1879. – 8. *Laufenauer K.*: A gonosztevők agyfelületének alkatáról. Orv. Hetil., Közeg. és Törv. Orvostan mell., 1881, 1. sz. – 9. *Laufenauer K.*: Előadások az idegélet világából. Franklin, Budapest, 1899. – 10. *Nyírő Gy.*: Psychiatrie Medicina, Budapest, 1965, 675 old. – 11. Pintore: A 100 éves budapesti Pszichiátriai Tanszék és Klinika kezdeti időszaka Laufenauer Károly (1882–1901) és Moravcsik E. Emil (1901–1925) professzorsága alatt. Ideggy. Szle. 1983, *36*, 193-209. – 12. *Tariska I.*: Gondolatok az elmekórtan és a neuropathologia viszonyáról Magyarországon. In: Az Országos Ideg- és Elmegyógyintézet 100 éve. Szerk.: Budapest, 1968, 248. old. – 13. *Vasárnapi Újság*. 1894, 85. sz.

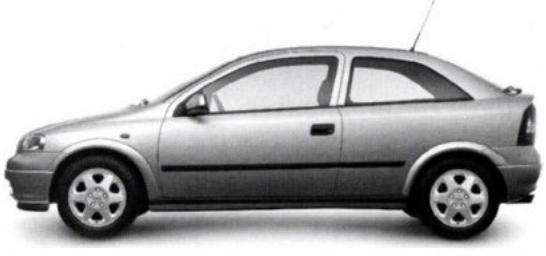
Szállási Árpád dr.

„A kutató tudja, mi a csalódás, tudja, hány hónapon keresztül dolgozott rossz irányban, és ismeri a kudarcokat. De a kudarcok hasznosak is, mert ha helyesen elemzi őket az ember, sikerre vezethetnek."

Alexander Fleming

OPEL DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13
Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15
Tel: 310-0203, 310-2868
Használt gépkocsi telep nyitva tartás:
H-P: 9-17 SZ: 9-13
Tel: 310-2915

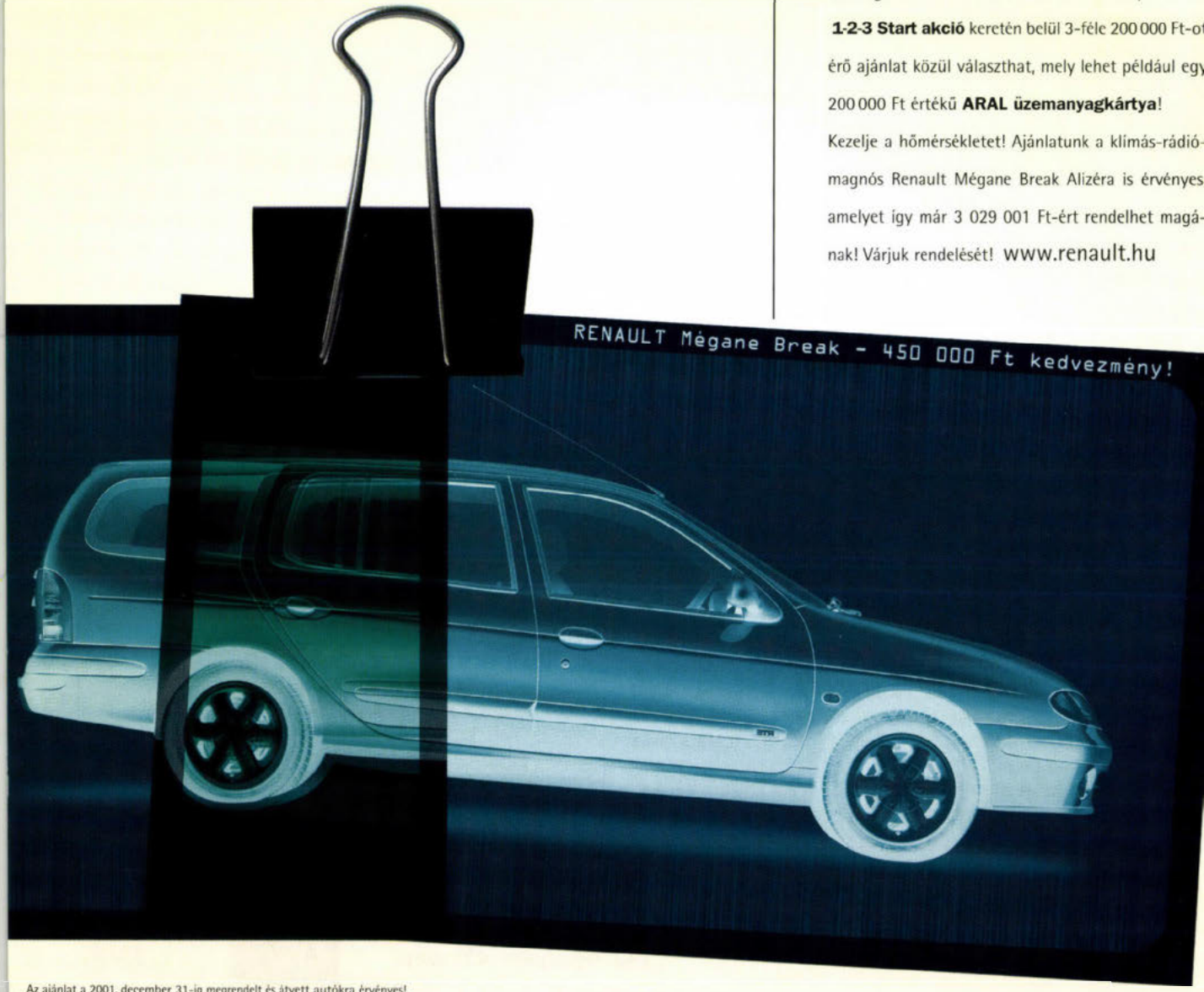
AUTÓKAT ALKOTUNK

RENAULT Mégane

Mikor rendel?

Ajánlatunk orvosoknak! **450 000 Ft kedvezmény** és kedvező finanszírozási konstrukciók Renault Mégane Break vásárlása esetén! Most akár 10%-os kezdőrészlettel az Öné lehet ez a csomagtér tekintetében kategóriagyőztes Renault. Négy légzsák, ABS, SRP biztonsági rendszer, szervokormány, indításgátló, első elektromos ablakemelők, 1600 literes csomagtér. A 250 000 Ft bruttó kedvezmény mellé az **1-2-3 Start akció** keretén belül 3-féle 200 000 Ft-ot érő ajánlat közül választhat, mely lehet például egy 200 000 Ft értékű **ARAL üzemanyagkártya**!

Kezelje a hőmérsékletet! Ajánlatunk a klímás-rádiómagnós Renault Mégane Break Alizéra is érvényes, amelyet így már 3 029 001 Ft-ért rendelhet magának! Várjuk rendelését! www.renault.hu



Az ajánlat a 2001. december 31-ig megrendelt és átvett autókra érvényes!

Az Orvosi Hetilap 1926, *10.* számából

Diagnostikai nehézségek a lymphogranulomatosis kórjelzésében

Írta: Engel Rudof dr. tanársegéd

A m. kir. Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye (igazgató: Jancsó Miklós dr. egyetemi ny. r. tanár).

A pseudoleukaemia gyüjtőnév alatt összefoglalt különböző kórformák közül aránytalanul leggyakoribb a lymphogranulomatosis előfordulása. Bár néhány év mulva már egy százados évfordulója lesz annak, hogy *Hodgkin* hét eset kapcsán először ismertette e róla elnevezett kórképet, sok szempontból még ma sem tekinthetjük azt tisztázottnak. Tulajdonképen csak a szöveti képre vonatkozólag van egységesen elfogadott álláspont. *Sternberg* szerint szövetileg e bántalom lényege egy lymhoid szövetből kiinduló idült sarjadzás, amelyben a legkülönbözőbb lymphoid elemek, lymphocyták, plasmasejtek, vándorsejtek mellett sok a fibroblast sejt és különösen jellemző sajátos protoplasma dús, egy vagy több nagy maggal biró nagy sejteknek, az úgynevezett Sternberg-féle sejteknek a nagy száma. Emellett több-kevesebb elhalás, hegesedés, elég gyakran meg localis eosinophilia tarkítják a szöveti képet. A kóroktant illetőleg már nem ily egységes a felfogás, több, sokat vitatott nézet áll itt szemben egymással s nem hozott itt eredményt a legutolsó évek sok kísérletes vizsgálata sem. Ma már a kutatók nagy része osztja *Sternberg* felfogását, mely szerint a lymphogranulomatosis nem más, mint a lymphopoetikus készülék sajátos gümőkórja. *(Lichtenstein, Sticker* és *Löwenstein, von Baumgarten, Fraenkel* és *Much.)* Számos ellenzője is van azonban még e felfogásnak. *(Ceelen* és *Rabinowitsch, Kraus, Lubarsch.) Negri* és *Mieremet* egy corynebacteriumot, *Kuczynski* és *Hauck* egy sajátos sugárgombafajt tartanak kórokozónak.

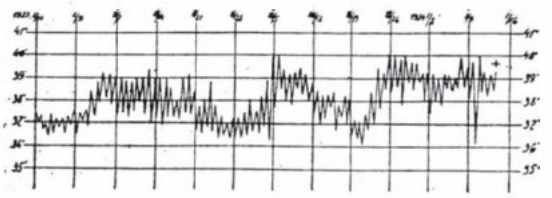
Amennyire tisztázatlan még e bántalomnak a kóroktana, éppen annyira nem egységes a klinikai képe sem s gyakran állítja meglepetések elé a klinikust a tüneteknek azzal az elképzelhetetlen változatosságával, amelyet előidézni képes. A lymphogranulomatosis előfordulása az utolsó évtizedben mind gyakoribb lett. Erre mutat *Lubarsch*nak nagy boncolási anyagból összeállított statisztikája, erre *Kern* összeállítása. S kétségtelenül még feltünőbb volna e gyakoriság, ha minden erre gyanus esetben keresztül lehetne vinni akár élőben egy megnagyobbodott mirigy próbakimetszésével, akár pedig boncolással és szöveti vizsgálattal a pontos kórjelzést. Csak akkor lehetne biztos képet kapni arról, hogy milyen sok, klinikailag nem tisztázható rejtélyes eset vezethető vissza e lényegileg azonos, de úgy klinikai, mint kórbonctani megjelenésében oly változatos bántalomra.

Az utolsó két évben néhány oly esetet volt alkalmunk észlelni, illetőleg szövetileg részletesen feldolgozni, melyek együttesen igen jól illusztrálják mindazokat a nehézségeket, melyek elé a lymphogranulomatosis kórjelzése állíthat minket.

1. *G. S.* 10 éves fiú. Kórelőzmény: Hat éve csomók képződtek a nyak bal oldalán, ezeket műtétileg eltávolították, de pár nap mulva úgy a nyakon, mint a hónaljban újból daganatok képződtek. Azóta folyton gyengül, sápad, állandóan lázas, sokat izzad. Egy éve hasa is dagad. Családi anamnesisében semmi említésre méltó nincs. Korához képest gyengén fejlett, sovány fiú. Bőr, látható nyálkahártyák feltünően halványak. Mindkét oldalon az áll alatti tájon, a fül mögött, a feibiccentő izom mentén és hónaljárokban sok diónyi-mogyorónyi szinte porckemény egymással összekapaszkodott mirigy látható, a lágyékhajlatban néhány mogyorónyi hasonló mirigy van. Szív és tüdők eltérést nem mutatnak. Has mérsékelten elődomborodó, a vékony hasfalon át jól előtünnek a sima felületű máj körvonalai, alsó határa három ujjal a bordaív alatt. A lép alsó polusa két ujjal a bordaív alatt tapintható, tömött. Idegrendszer semmi eltérést nem mutat. Vizeletben semmi kóros. Röntgen-átvilágítás: a mellkasban a nyakról a szív bázisáig terjedő intensiv árnyék van, a hilusokban terjedelmes egynemű árnyék. Vérkép: vörösvértestszám 2,000.000. Fehérvérsejtszám: 8600. Hg. 35%. Qualitativ kép:

Neutrophil lebenyes magvu	57%
Neutrophil pálca magvu	6%
Eosinophil leukocyta	4%
Monocyta	8%
Lymphocyta	25%

A vörösvértestek kifejezett polychromasiát mutatnak, elég sok magvas vörösvértesttel.



1. ábra.

Közel 3 hónapig tartó észlelésünk egész ideje alatt állandóan lázas a beteg, hőmenete az 1. ábrán látható typust mutatja, tehát három lázas szakot, amelyeket egymástól néhány olyan nap választ el, amidőn a beteg láztalan, illetőleg subfebrilis. Valahányszor a láz lépcsőzetesen emelkedett a meglevő mirigyduzzanatok fokozódtak, sőt testszerte számos újabb és újabb gyorsan növekedő tömött csomó jelentkezett, nagyobb lett és tömöttebb a lép is. A lázas szakaszok lezajlásával a mirigynagyobbodások egyáltalán nem, vagy csak alig fejlődtek vissza. A harmadik lázas szakasz elejétől kezdve kínzó köhögés jelentkezik, sok nyákos-genyes köpettel, amelyben ismételt kereséssel sem találtunk Koch-bacillust. Újabb Röntgen-átvilágítás az előzőtől csak annyiban mutat eltérést, hogy az egész bal tüdőmező kissé árnyékolt, a bal hilus férfitenyérnyi árnyékot ad s míg a jobb rekesz légzési kitérése jó, bal oldalon paradox rekeszmozgás észlelhető (phrenicushüdés). Vizenyő jelentkezik a bal felső végtagon és arcfélen. A vérkép észlelésünk alatt úgy a vörös- és fehérvérsejtszám, mint a haemoglobintartalom fokozatos csökkenését mutatja. A qualitativ képben lényegesebb változás nincs. Az utolsó két hétben erősen fokozódó légszomj mellett áll be a halál.

Boncolásnál, mondhatni, valamennyi nyirokmirigy megnagyobbodott, szürkés fehér színű, tömött, egyesekben nagy fakósárga elhalásokkal. A szomszédos mirigyek egymással összekapaszkodottak. A lép 750 g súlyú, tömött, élénkvörös, sűrűn teleszórva kölesnyi szürkés pettyekkel. Hasonló kis göbcsékkel van teleszórva a szív-

burok zsigeri lemeze, a mellhártya, tüdők és a másfélszeresére megnagyobbodott sárgásbarna színű máj is. A csöves csontokban vörös csontvelő van sűrűn teleszórva szürkés göbcsékkel. A bal vena jugularist szervülő vérrög tölti ki.

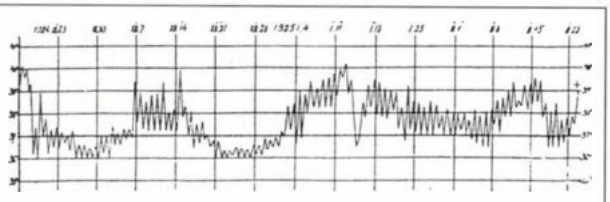
Az esetnek részletes szöveti feldolgozásánál a legkülönbözőbb helyekről vett megnagyobbodott mirigyek mindenben lymphogranulomatosisnak megfelelő képet mutatnak, e sarjadzásnak jellegzetes elemeivel, kiterjedt elhalásokkal, hegesedéssel. Feltűnő az, hogy a velősen megnagyobbodott, metszéslapon szabad szemmel egynemű, fehéresszürke színű mirigyekben e sarjadzásos szövet sűrűn, egyenletesen tele van szórva kicsiny elhalásos gócokkal, melyek területén valamely különlegesebb sejttypust felismerni nem lehet, a sejtmagvak rosszul festődnek, széttöredezettek. E kis nekrotikus gócok néhol egymással összefolyva karélyosszélű nagyobb területeket alkotnak. Ziehl-Neelsen-festéssel e gócokban nagy számmal tudtunk jellegzetes csoportokban gümőbacillusokat kimutatni. A sarjadzásos szövetben közvetlenül a gócocskák szomszédságában elvétve van néhány saválló bacillus sejtekbe zártan, távolabb azonban a leggondosabb keresés mellett sem találtunk. A heges, vagy nagyobb területen egyneműen elhalt mirigyekben sem e kis nekrotikus gócocskákat, sem gümőbacillusokat nem találtunk.

A lép metszeteiben a szokott szöveti kép teljesen eltünt, a kötőszövetes gerendázat nem ismerhető fel. Follikulusok is alig vannak, amelyik még felismerhető, abban is a központi arteria fala, valamint a reticulum hyalinosan elfajult. A pulpát pedig egy mindenben a mirigyekben találthoz hasonló sarjadzásos szövet foglalja el, igen sok kis elhalásos gócocskával s ezekben rengeteg gümőbacillussal.

A többi szerv, mint szívburok, mellhártya, tüdő, máj, vese és csontvelő ugyancsak egy jól kifejezett miliaris tuberculosist mutatnak, bőséges bacillus lelettel, sarjadzásos szövetnek teljes hiányával.

Összegezve az elmondottakat, esetünk klinikailag a lymphogranulomatosisnak egy mondhatni typusos képét mutatja, a jellemző Pel-Ebstein-féle hőmenettel, kissé szokatlan hosszú, hat évig tartó lefolyással. Kórboncilag a bántalomnak egy egészen friss miliaris tuberculosissal való szövődését látjuk, dús gümőbacillus lelettel. E miliaris tuberculosis legfeljebb 2—3 hetes folyamat lehet, összeesik tehát klinikailag az utolsó, három hétig tartó lázas szakasszal. Egyetlen tünete az ezen idő alatt állandóan fokozódó légszomj volt, bár ezt is fedte az ugyanazon időben keletkezett phrenicus-hüdés. Más gümőkóros elváltozást a boncolásnál nem találtunk, így a szemcsés gümőkór kétségtelenül a mirigyelváltozásokból indult ki.

2. *R. F.* 37 éves munkás. Betegsége nyolcadik hetében kerül észlelésünk alá. Az addig eltelt időről pontosabb feljegyzéseink nincsenek. Hozzátartozóinak bemondása alapján betegsége fokozatosan emelkedő lázzal kezdődött, kezelő orvosa typhusnak tartotta azt. Három hétig tartó lázas szakasz után fokozatosan szállt le hőmérséke, de néhány láztalan nap után újabb két hétig tartó lázas szakasz következett. Harmadik lázas periodusa alatt került felvételre. Ekkor jól tapintható tömött lépen kívül semmi más tünetet nem találtunk, különben a beteg egy súlyos betegség utáni reconvalescens benyomását keltette. Másfél heti láztalan időszak után erőbeli állapota gyorsan javult, de ekkor hőmérséke újból lépcsőzetesen emelkedni kezd s teljesen az a kép fejlődik ki, mint egy typhus recidivánál. Relativ bradykardia, duzzadt bevont, remegő nyelv, nagyfokú meteorismus érzékenységgel, a bordaivet két ujjnyira meghaladó közép tömött lép, borsóleszerü hasmenések. Mirigyduzzanatot sehol sem találtunk. A lázmenet a 2. ábrán látható képet mutatja. A két hétig tartó lázas szakasz lefolytával fenti tünetek fokozatosan visszafejlődnek, étvágya megjön, kezd erőre kapni, visszafejlődik a léptumor is, majd enyhe ikterus és epehólyagtáji érzékenység jelentkezik, különben állapota teljesen jónak mondható. Két hét mulva azonban egy újabb lázas szakasz kezdődik és újból egy klinikailag teljesen typhusnak megfelelő kep fejlődik typhosus állapottal, nagy meteorismussal, lépmegnagyobbodással. E közel két hónapig elhúzódó állandó lázas állapot végül is a beteg fokozódó leromlása, erőtlenedése mellett bronchopneumoniás tünetekkel halálhoz vezetett.



2. ábra.

újból egy klinikailag teljesen typhusnak megfelelő kép fejlődik typhosus állapottal, nagy meteorismussal, lépmegnagyobbodással. E közel két hónapig elhúzódó állandó lázas állapot végül is a beteg fokozódó leromlása, erőtlenedése mellett bronchopneumoniás tünetekkel halálhoz vezetett.

E sajátos, hangsúlyozzuk, klinikailag teljesen recidiváló typhusnak megfelelő kép mellett azonban ismételt bakteriologiás vérvizsgálat, különböző typhus- és paratyphustörzsekkel végzett Widal-reactio mindig negativ eredményt adott. Sajátságos volt a vérkép viselkedése is, amennyiben leukopenia (4000—6000 fehérvérsejtszám) mellett relativ lymphocytosis és monocytosis állott fenn, de mindig lehetett találni 2—3% eosinophyl sejtet is.

A boncolásnál a bélhuzam teljesen ép. Sem fekélyesedés nincs, sem hegesedést vagy gyógyult fekélyre utaló festenyzést nem találunk sehol, a bél nyirok készüléke sem mutat semmi eltérést. Mindkét tüdőkapuban és a gátorürben néhány nyirokmirigy diónyira megnagyobbodott, szinte porctömött, metszéslapon elsajtosodott területekkel. A bélfodri és hashártyamögötti nyirokmirigyek alig duzzadtak, fehéres rózsaszínűek, tömöttek. A lép erősen megnagyobbodott, 450 g súlyú, petyhüdt, pulpozus, elmosódott szerkezettel. A tüdők friss bronchopneumonián kívül mindkét felső lebenyben néhány kőkemény heges-meszes gócot mutatnak. A máj kissé nagyobb, elmosódott rajzolattal. Az epehólyagtartalom úgy fedőlemez készítményekben, mint oltásokban steriinek bizonyult.

Szöveti vizsgálatnál úgy az erősebben megnagyobbodott, mint az alig duzzadt retroperitonealis mirigyek a lymphogranulomatosis jellegzetes képét mutatják, elhalásokkal, hegesedésekkel. A lép szöveti szerkezete is elmosódott, helyén ugyancsak sarjadzásos szövetet találunk s kis sarjszövet gócokkal van telehintve a máj is. Gümőbacillusokat szövetileg e sarjadzásban nem tudtunk kimutatni.

E második esetünk tehát a lymphogranulomatosis egy másik jellegzetes typusát mutatja, a larvált, typhoid formát, hol klinikailag elhúzódó fertőző bántalomra utal a kép, a boncolás pedig nem generalizált, rejtett fekvésű mirigycsoportok granulomás elváltozását mutatja.

3. *B. I.* 60 éves szolga. Egy hónapja fennálló gyomorpanaszai miatt vétetik fel a közkórházba. Határozatlan gyomorpanaszok, fájdalom két oldalt a bordaív alatt, feltünően erős lefogyás. Vizsgálatnál emphysema és arteriosklerosis enyhébb tünetei mellett a mérsékelten elődomborodó puha hasban az epigastriumban és a bordaivek alatt homályosan néhány diónyi tömött képlet érezhető. Gyomorvizsgálat achylia gastrica-t mutat. Radiologice ép gyomor. Székben vér nem mutatható ki. Az észlelés egész ideje alatt a beteg alig subfebrilis. (3. ábra.) Próbalaparotomiánál retroperitonealis tumort találnak áttétekkel a bélfodor lemezein. Hat nap mulva exitus.

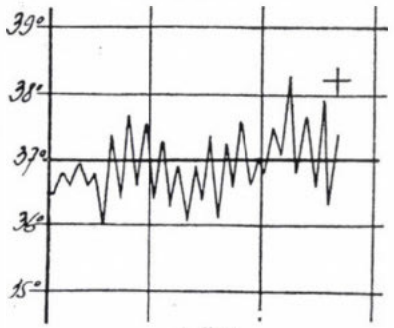
Boncolási lelet: A bélfodor gyöke gyermekfejnyi alaktalan tömeget képez, a megrövidült fodor is egy vaskos dudorzatosan tömött képletet alkot, hashártya lemezei szürkésfehér szövettel foltosan beszűrődöttek, e beszűrődés ráterjed a csípőbélkacsok savóshártyájára is.

Úgy a bélfodri, mint a hashártya mögötti szövet igen sok borsó-mogyorónyi egymással alig összekapaszkodott fehéresszürke, néhol rózsaszínű, részben puha, részben rostosabb, tömöttebb állományú mirigygyel van kitöltve, ezek közül a nagyobbak fakósárgás elhalásokat mutatnak. Hasonló szövet vastagítja meg a bélfodor lemezeit és szövi át az ileumkacsok falát egész vastagságában, a bél üregе felé kiterjedt felületes kifekélyesedést mutatva. A többi tájék nyirokmirigyei megnagyobbodva nincsenek. A tüdők friss bronchopneumoniát mutatnak, gümőkóros elváltozást bennük nem találtunk. A lép sorvadt, kicsiny, fölszaporodott kötőszövetes állománnyal. A máj barna sorvadást mutat, a csövescsontokban zsíros csontvelő van.

Szöveti vizsgálatnál a megnagyobbodott mirigyek typusos képét mutatják lymphogranulomatosisnak, ugyancsak ily jellegű sarjszövet vastagítja meg a csípőbélkacsok falát, különösen a submucosában és subserosában alkotva tömegesebb beszűrődést. De elpusztítja a nyálkahártyát és sűrűn átszövi az izomrétegeket is úgy, hogy a sarjszövetben csak elszórtan lehet látni néhol egy-egy sorvadt vagy összenyomott mirigyet, vagy néhány egymástól szétzilált síma izomrostot. Gümőbacillusokat szövetileg nem sikerült kimutatnunk.

E harmadik esetünk úgy klinikai, mint kórbonctani szempontból a lymphogranulomatosis ritkább megjelenési formái közé tartozik. Klinikailag mindenben egy rosszindulatu hasüri tumor lefolyására emlékeztet, a a beteg alig lázas, 38°-os hőemelkedés is csak sub finem észlelhető. A lymphopoetikus rendszer megbetegedésére semmi tünet sem utal, mirigyduzzanatok, lépmegnagyobbodás teljesen hiányzanak, úgyhogy még próbalaparotomiánál sem merül gyanu fel lymphogranulomatosisra, rosszindulatú hashártyamögötti daganatra teszik a kórjelzést. A boncolás sem tisztázza azonnal a képet. Bár a hashártyamögötti és bélfodri mirigyek lelete azonnal felveti a granulomatosis lehetőségét, a bélfodor lemezeinek, főleg pedig az alsó ileum-kacsok falának beszűrődése inkább lymphosarcomatosis mellett szól. Dönteni csupán szöveti vizsgálattal lehetett. A lymphogranulomatosis ezen intestinalis alakja meglehetősen ritka, különösen mint esetünkben, midőn az alsó ileum-kacsok vesznek részt a folyamatban. Sokkal megszokottabb, bár gyakorinak még sem mondható a gyomor, esetleg felső vékonybélkacsok elváltozása.

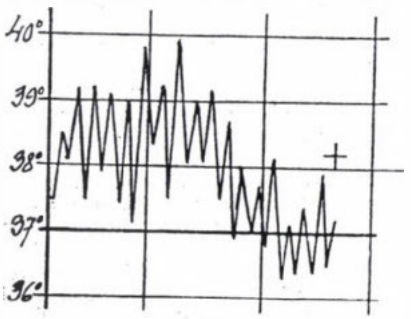
Ha e három röviden ismertetett esetet összehasonlítjuk egymással, jól szembetünnek mindazok a nehézségek, amelyeket a lymphogranulomatosis kórjelzése okozhat. Első esetünkben már a betegség első tünete, a nyaki



3. ábra.

mirigyek duzzanata kifejezetten a nyirokrendszer megbetegedésére utal. A hőmenet, kórlefolyás és boncolási lelet mondhatni typusos képét adja generalizált Hodgkin-kórnak. Csak ilyen esetekben lehet tulajdonképen határozottsággal felvenni a diagnosist még akkor is, ha nem erősíthetjük azt meg az egyetlen föltétlenül döntő körülménnyel, egy megnagyobbodott mirigy próbakimetszésével és annak szöveti vizsgálatával. Már második esetünkben a klinikai tünetek alapján jóformán lehetetlenség a helyes kórjelzés megállapítása A lázmenet az egyetlen, mely „febris recurrens chronica" typusával felveti a lymphogranulomatosis gyanuját. E mellett azonban a nem nagyfokú és a lázmenettel együtt változó lépnagyobbodás az egyetlen tünet, mely a lymphopoetikus készülék bántalmára utal. Nagy fontosságot kell így tulajdonítanunk ily esetekben a laboratoriumi vizsgálatoknak, hiszen betegünknél is különben teljesen typusra utaló tünetek mellett a tenyésztési és agglutinatiós kíséreletek állandó eredménytelensége és a vérképben jelentkező néhány százaléknyi eosinophilia voltak azon körülmények, amelyek ellene szóltak a typhus diagnosisának fönntartva így állandóan a szükségét, hogy más aetiologia után kutassunk. Harmadik esetünkben még nehezebb volt a helyzet. Klinikailag, azt lehet mondani, még gyanú sem merülhetett fel lymphogranulomatosisra. A lefolyás majdnem láztalan, mirigy-, lépnagyobbodás teljesen hiányoznak, a gyors erőtlenedés, lefogyás is inkább rosszindulatú daganat gyanúját kelti, nem tisztázza kellően az esetet laparotomia, sőt a boncolás makroskopikus lelete sem, csupán a szöveti vizsgálat derít fényt e nemcsak klinikailag, de kórbonctanilag is szokatlan megjelenési formára.

A *Hodgkin*-kór diagnosisánál azonban még más



4. ábra.

nehézségeknek is ki vagyunk téve. Jól bizonyítja ezt következő esetünk:

L. I. 18 éves nő. Betegségének első tünete felvétele előtt nyolc hónappal a bal állszöglet alatt keletkező borsónyi kis daganatocska volt. Ez lassanként teljesen fájdalmatlanul diónyira növekedett. Azóta betegünk lassanként gyengült, fogyott, időnként a hasban heves görcsös fájdalmai jelentkeztek. Felvétele előtt 10 nappal ez szokatlanul erősen lépett föl, azóta naponta ismétlődik s a has lassanként puffadni kezdett. Ezen idő óta az áll alatti daganata rohamosan nő, sőt közvetlenül mellette két hasonló, gyorsan növő képlet fejlődött ki. E 10 nap óta feltünően sokat fogyott és gyengült.

Vizsgálatkor az igen erősen lesoványodott és halvány nőnél a bal állszöglet alatt majdnem férfiökölnyi, puretömött, három, egymással és az állkapocs csonthártyájával összekapaszkodott részből álló képlet tünik fel, mely alig fájdalmas. Nehány borsó-mogyorónyi képlet van a jobb hónaljban és a hónalj és emlő között. Dyspnoes légzés, mindkét oldalon exsudatum pleuriticumnak megfelelő háromujjnyi tompulat, tüdőszerte érdes légzés. Szív eltérést nem mutat. Has mérsékelten előomborodó, igen érzékeny, benne homályosan két simafelületü képlet tapintható, melyek közül az egyik az ileocoecalis tájékon, a másik a köldöktől kissé felfelé és balra fekszik, utóbbinak tompulata összefolyik a léptompulattal, mely a VIII. borda magosságában kezdődik. A has nagyfokú érzékenysége miatt azonban a hasi szervek állapota nem vizsgálható pontosabban. Genitalis vizsgálatot mellőznünk kell, mert virgo intacta.

Vérkép: Vörösvértestszám: 3,400.000. Fehérvérsejtszám: 5400. Haemoglobin: 64%. Qualitativ kép a mellékelt táblázatban.

A közel három hétig tartó észlelésünk alatt a beteg állandóan lázas, remittáló-intermittáló hőmenettel. (4. ábra.) Rohamosan fejlődő elgyengülést, anaemiát mutat. A vérképben a vörösvértestszám és haemoglobintartalom gyors csökkenése, normoblastok jelentkezése mellett a fehérvérsejtszám hirtelen emelkedését találjuk a neutrophil vérkép igen erős eltolódásával, mint azt a következő táblázatban látjuk:

Nap	Fvs. szám	Mybl.	Neutrophil				Eos.	Bas.	Monoc	Lymph
			Mycyta	Fiatal	Pálca	Lebenyes				
II. 28.	5400	—	—	2	4	68	4	—	5	17
III. 6.	14000	—	6	10	10	58	2	—	1	13
III. 10.	14800	—	1	18	11	57	—	—	6	7
III. 14.	24000	—	2	7	15	59	3	—	5	9
III. 18.	28000	7	4	35	17	22	1	1	6	7

Közben a has feszülése, érzékenysége fokozódik, a mellüri folyadékgyülem nagyobb lesz. Próbapunctiónál véres folyadékot találunk, főleg lymphocytákkal és lebenyes magvú fehérvérsejtekkel. Állandó kínzó has- és deréktáji fájdalmak között áll be a halál.

A boncolási lelet: Kétoldali nagy ovarialis sarcoma (megfelelően a hasban tapintott két képletnek), mondhatni általános sarcomatosissal, amennyiben a bélfodri és hashártyamögötti, valamint a bal állszöglet alatti és hónalji

mirigyeken kívül a hashártya, bélfodor, a rekeszt borító mellhártyalemezek, a gyomor nyálkahártyája, a hasnyálmirigy feje, a vesék és emlők mutattak kiterjedt áttétképződést. A csöves csontokban egész hosszukban vörös csontvelő van, kiterjedt áttételekkel és vérzéssel. A szöveti vizsgálat eredménye: sarcoma rotundoparvicellulare.

Utolsó esetünk méltóan társul az előzőekhez. Első tünete: egy tájék mirigyeinek a megnagyobbodása. Attól kezdve a betegség lefolyása mondhatni párhuzamosan halad a mirigyek növekedésével. A továbbiakban pedig olyan a kép, mely teljesen megfelel egy gyorsan generalizálódó lymphogranulomatosisnak, holott tulajdonképen egy sarcomatosissal állunk szemben. Növeli a hasonlóságot a vérkép viselkedése, amelyet *Naegeli* pl. igen jellegzetesnek tart gyorsan terjedő és csontvelői áttéteket okozó lymphogranulomatosisra.

A lymphogranulomatosis diagnosisának felvételénél tehát nemcsak arra kell gondolnunk, hogy ez az elképzelhető legváltozatosabb klinikai képeket hozhatja létre, a legkülönbözőbb más bántalmakat utánozva, de számolnunk kell az ellenkező lehetőséggel is, hogy más kórok hoz létre oly képet, mely tévesen a *Hodgkin*-kór felvételére vezet. Így tulajdonképen arra az álláspontra kell helyezkednünk, hogy bár a lymphogranulomatosis gondolatát minden elhúzódó és kórtanilag kétséges kórkép differentialis diagnosisánál föl kell vetnünk, határozottsággal csak akkor állapíthatjuk azt meg, ha sikerül szöveti vizsgálattal is biztosítanunk azt. E nélkül a lymphogranulomatosis felvétele mindenkor csak egy valószínűségi kórjelzés fog maradni és könnyen állíthat a legnagyobb meglepetések elé.

Irodalom: *Naegeli:* Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. 1925, III. *Sternberg:* Klin. Wochenschrift 1925, 12. *Kern:* Orvosképzés 1923. *Stahr:* Deutsche Med. Wochenschrift 1925, 42.

Kommentár

Megilletődéssel olvastam *Engel Rudolf* „Diagnostikai nehézségek a lymphogranulomatosis kórjelzésében" című dolgozatát, amely 1926-ban az Orvosi Hetilap hasábjain jelent meg. Én még akkor nem is voltam a világon. Ezért ma legfeljebb beleélni tudom magamat azon körülmények közé, melyek abban az időben meghatározták egy gyógyító orvos tevékenységét.

Melyek az azonosságok és a különbözőségek a Hodgkin-kórról alkotott felfogásunkban, amikor a két időpontot – 1926 és 2000 – összehasonlítjuk? Erre a kérdésre keresünk választ e rövid kommentárban.

Mindenekelőtt nézzük a közlemény főbb megállapításait. Négy beteg kórtörténete kerül ismertetésre. A betegek különböző életkorúak és neműek, a betegség tünetei is mások. Közös vonásuk, hogy mindegyik a boncasztalon nyer végleges kórszövettani megerősítést. Az első esetben (10 éves fiú) miliaris tbc társul a típusos lymphogranulomatosishoz. A második betegnek (37 éves munkás) hastyphust utánzó lépfolyamata vezet halálhoz, generalizált nyirokcsomó-megbetegedés formájában. A harmadik beteg (60 éves szolga) retroperitonealis tumor miatt műtétre kerül, majd az ileum és a mesenterium beszűrődése okozza halálát. A boncjegyzőkönyv szerint „inkább lymphosarcomáról" van szó. A negyedik beteg (18 éves nő) differenciáldiagnosztikai problémának számít: Hodgkin-kóros tünetek mellett a műtétnél ovarialis sarcoma derül ki, mely a megszólalásig hűen utánozta a generalizált betegség tüneteit.

Mi a négy esetből levont következtetés? A lymphogranulomatosis többféle és esetleg megtévesztő kórformában jelenhet meg. Ezért csak a szövettani kórisme birtokában – vagyis a Reed-Sternberg-sejtek és a típusos sarjadzás kimutatásával – lehet a biztos kórismét felállítani.

Ezek után tekintsük át, hogy milyen módszerekkel lehetett diagnosztizálni a Hodgkin-kórt 1926-ban. Az anamnézis gondos felvétele, a tünetek és a klinikai lefolyás regisztrálása mellett a laboratóriumi leletek – ezen belül is főleg a minőségi vérkép – követése volt a betegek megfigyelésének alapja. Ezt egészítette ki a mellkasátvilágítás, amelynek a tbc tömeges előfordulása mellett az adott időszakban különös jelentősége volt. A kórisme megerősítésére vagy cáfolatára viszont többnyire a boncasztalon került sor, hiszen a halál – nem lévén semmilyen érdemleges terápia – valamennyi esetben bekövetkezett.

Bizonytalanság uralkodott e korban a tekintetben is, hogy ezt a betegséget milyen stádiumokra lehet osztani. A Pel–Ebstein-lázmenet már ekkor ismert volt, s így legalább azokat az eseteket igyekeztek elválasztani a láztalanaktól, ahol ilyen lázgörbét észleltek. Ilymódon sikerült a lokalizált és a generalizált betegségeket különválasztani, s az utóbbiaknak gyors és kedvezőtlen lefolyást jósoltak. A közlemény illusztrációja gyanánt egy ilyen lázgörbe is látható. A stádiumbeosztás hiánya a prognosztizálást sem tette lehetővé.

Azt sem lehetett tudni, hogy milyen szövettanilag is igazolható kórformákat lehet a lymphogranulomatosis csoportjába belefoglalni. Ekkor még a három évtizeddel később leírt Jackson–Parker-féle hármas beosztás (paragranuloma-granuloma-sarcoma) sem létezett. A bizonyosságot még csak a Sternberg által 1898-ban és Reed által 1902-ben leírt óriássejt szöveti megjelenítése képezte. Ennek értelmében ha nyirokcsomó-megnagyobbodás kíséretében a szövettani vizsgálat ilyen sejtet kimutatott, a kórképet Hodgkin-kórnak véleményezték. Mindamellett a 3. eset bizonyítja, hogy már ekkor is felmerült jól elkülöníthető alcsoportok felállításának igénye, például a retroperitonealis tumor klinikai képe során.

A hajdanában és a napjainkban működő orvos felfogása a lymphogranulomatosis vonatkozásában abban közös, hogy e malignus betegség kóroka sem akkor, sem ma nem ismert. Azt persze biztosan tudjuk, hogy a tbc nem a Hodgkin-kór etiológiai tényezője, mint ahogy ezt akkoriban sokan feltételezték, hanem csak gyakori társbetegség. Az sem valószínű, hogy egyéb exogén kórok döntő szerepet játszhat keletkezésében, bár az EB-vírus jelenléte a betegek 40–70%-ában igazolható. A vírus azonban inkább „promoter" tényezőként fogható fel. Az viszont biztos, hogy immunológiai és genetikai okok nélkül e betegség nem jön létre.

A mai orvos azonban számos olyan előnnyel is rendelkezik, amely lehetővé teszi a betegség homályos etiológiája dacára annak gyógyíthatóságát. Hatalmas lépések történtek a patológiai felosztás, a diagnosztika és stádiumbeosztás, valamint a prognosztika terén. Ez a fejlődés elősegítette a haladást, és ennek eredményeként napjainkban a valaha gyógyíthatatlan betegségből a betegek mintegy négyötöde meggyógyul. Vegyük sorra e haladás fontosabb állomásait.

A patológiai klasszifikáció tekintetében előbb a már említett Jackson–Parker-felosztás honosodott meg. Az igazi áttörést azonban a Rye-i klasszifikáció bevezetése jelentette, amely négy csoportba osztotta a betegeket, és ezáltal a gyógyítási stratégiát is megjelölte (1970): lymphocytapredominancia-nodularis sclerosis-kevert sejtes forma-lymphocytadepléció. Ez a patológiai felosztás időtállónak bizonyult és a két évtizeddel későbbi revízió (REL, 1989) is csak mindössze egy további patológiai entitás elkülönítésével gyarapította a Rye-i klasszifikációt (nodularis típusú predominancia).

Időközben sikerült a Reed–Sternberg-sejteket immunológiai szempontból jellemezni (CD5, CD30 pozitivitás, CD45 negativitás), de az atípusos sejtek (CD45 pozitivitás) elkülönítése – vagyis a non-Hodgkin-sarcomák csoportjába tartozó kórképek különválasztása – is lehetővé vált. Ily módon létrejöhettek a betegség több-kevésbé homogén alcsoportjai, melyekbe közel azonos prognózisú betegek gyűltek össze.

Az új diagnosztikus módszerek bevezetése és a modern képalkotó eljárások alkalmazása az elmúlt három évtizedben tovább javította a Hodgkin-kór kórismézési lehetőségeit és a betegség kiterjedésének felmérését. Ma már az orvos nem a boncasztalon, hanem az élő betegben tudja a kórismét felállítani és biopsiával – esetleg citológiai vizsgálattal, immunhisztokémiai eljárásokkal – igazolni. E módszerek rendszerint a megfelelő szövettani altípus jellemzésére is alkalmasak. E tevékenységében sem a hasüreg megnyitásától, sem a szervpunkcióktól (csontvelő, lép, máj, tüdő stb.) nem riad vissza. Az elmúlt két évtizedben azonban ezek az invazív eljárások háttérbe szorultak, és azokat túlnyomórészt képalkotó eljárások (CT, MRI, PET, SPECT, Ga67-szcintigráfia stb.) helyettesítik. A lymphogranulomatosis diagnózisának alapját azonban továbbra is a szöveti vizsgálat képezi, s ezek a képalkotó eljárások elsősorban a betegségkiterjedés mértékének (klinikai stádiumbeosztás) megállapítására hivatottak.

E tekintetben forradalmi újításnak számított az Ann Arbor-i stádiumbeosztás (1970), amely a Rye-i patológiai felosztással egy időben született, és megalapozta a Hodgkin-kór racionális terápiás elveit. E szerint négy klinikai stádium különíthető el: az I. és II. kategóriában a rekesz egyik vagy másik oldalán bekövetkezett nyirokcsomó/nyirokcsomók megnagyobbodása mutatható ki, a III. kategóriában a rekesz mindkét oldalán vannak megnagyobbodott nyirokcsomók, míg a IV. kategória szervi lokalizációt jelent. Természetesen e négy stádiumban is vannak további részletekre vonatkozó információk, melyek lehetővé tették az adott beteg minél pontosabb jellemzését. E klinikai stádiumbeosztással egyidejűleg tehát megindulhatott a különböző besugárzási technikák és a gyógyszeres kezelés módozatainak racionális elemzése, hiszen az egyes betegeket most már nem csak patológiai szempontból, hanem klinikailag is egységesen lehetett az eredmény szempontjából megítélni.

A legalapvetőbb változás a Hodgkin-kór terápiájában történt. Napjainkban új, magasfeszültségű sugárforrásokat állítottak a gyógyítás szolgálatába, és hatékony besugárzási módszereket dolgoztak ki, melyek elsősorban a betegség első két stádiumában vezetnek gyógyuláshoz. Ugyanakkor a mellékhatások kiküszöbölésére is eredményes sugárprotektív eljárások születtek (például a mantel-technika, a besugárzástervezés, a szimulátorok alkalmazása stb.), amelyek a minimumra csökkentették a sugárterápia kockázatát. Mindez rendkívül megjavította a lymphogranulomatosisos beteg prognózisát.

Az utóbbi öt évtizedben pedig megjelentek a Hodgkin-kór gyógyszerei is, s e tekintetben szintén jelentős haladásról számolhatunk be. Az első hatékony citosztatikum, a mustárnitrogén már 1946-ban éppen ebben a kórképben bizonyította be – jelentős toxicitás mellett – daganatellenes hatását. Azóta számos vegyületről derült ki, hogy kevésbé mérgező és még hatékonyabb. Ezek célszerű kombinációjával előbb tartós remisszió, majd végleges tünetmentesség (azaz „gyógyulás") jött létre.

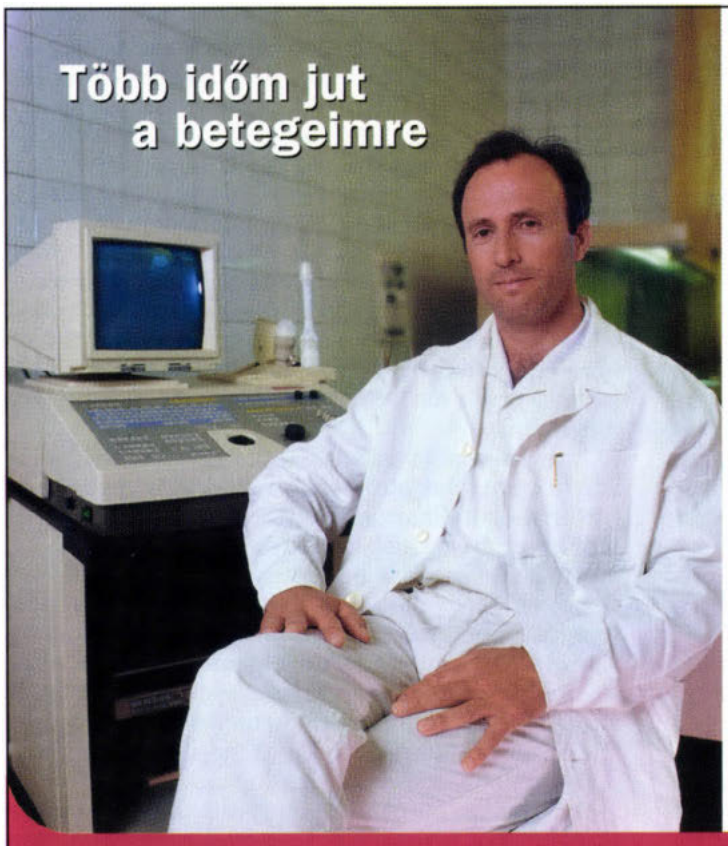
A hetvenes évektől fogva azután tért hódított a „komplex kezelés" elve. Ez azt jelentette, hogy a sugárterápia és a gyógyszeres kezelés stádiumtól függő, célszerű kombinációja képes megnyitni az utat a gyógyulás felé. Ennek következtében a WHO ún. Eurocare Study-ja, amely a Közös Piac országainak daganatos túlélési statisztikájának eredményeit 1995-ben ismertette, 79%-os tízéves túlélésről számolhatott be.

E rövid kommentár végén egy kérdés kívánkozik ide: van-e szükség arra, hogy ebben a szinte áttekinthetetlen tudományos rohanásban elődeink idejétmúlt gyógyító tevékenységét tanulmányozzuk? A válasz egyértelmű igen. Indoka pedig az, hogy a közleményből betegcentrikus szemlélet árad, amelyre a szédületes technikai fejlődés világában ma oly nagy szükségünk van.

Eckhardt Sándor dr.

„A tudomány véges és bizonytalan.
A tudomány az igazság aszimptotája. Folyton közeledik feléje és sohasem éri el.
Mindamellett nagy dolgokra képes."

Victor Hugo



Budapest Orvosi Eszközhitel

Tudom, hogy a betegeim mennyire bíznak bennem. Számomra ezért is fontos, hogy a lehető legjobb ellátást nyújtsam nekik. Ezt tartottam akkor is szem előtt, amikor a **Budapest Orvosi Eszközhitelt** választottam. Így sikerült orvosi vállalkozásomat a pácienseim igényei és a saját elképzeléseim szerint fejleszteni. A felvett hitelre ráadásul hitelfedezeti biztosítást is köthetek. Többé nem kell bonyolult pénzügyi kérdésekkel foglalkoznom. Minden energiámat a betegeim gyógyítására fordíthatom.

Budapest Hitelvonal:
(06-1) 455-55-55

Igény esetén a Budapest Bank kereskedői listát is küld Önnek orvosi eszközöket forgalmazó partnereiről.

BUDAPEST BANK
GE Capital Services

www.budapestbank.hu

Az Ön pénze, az Ön szabadsága

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Az andrológia tankönyve

Szerkesztette: Papp György

A szerzők didaktikus módon foglalják össze az andrológia legkülönbözőbb aspektusait. A történeti áttekintés után a hím reproduktív szervek funkcionális anatómiájáról és mikrostruktúrájáról olvashatunk. Ezt követően ismertetik a nemzőképességi zavarok okainak és kivizsgálásának menetét, majd az andrológiai laboratóriumi vizsgálatokat, a hereleszállás zavarainak andrológiai jelentőségét, a fejlődési rendellenességek andrológiai vonatkozásait, az ondóúti gyulladások fertilitási következményeit és a férfi meddőség endokrinológiai, biokémiai, immunológiai, genetikai okait tárgyalják.

Formátum: 200 x 255 mm
Terjedelem: 248 oldal
Bolti ár: 3200 Ft

MEDICINA

Belgyógyászat

Interferon-α-terápia közbeni sarcoidosis hepatitis C-ben. Krehmeier, H., Egberts, E. H. (Med Klinik I Klinikum Lippe Detmold, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2001, *126*, 460.

Németországban mintegy 500 000–800 000 lakos fertőződött a 10 éve felismert hepatitis C vírussal, ami 70,8%-ban krónikus hepatitist, 20–30%-ban pedig májcirrhosist okoz rendszerint 30 éven belül. A hepatitis C-vírussal (HCV) kapcsolatba hozható májcirrhosisban a hepatocellularis carcinoma (HCC) rizikója 2–6%. Emiatt 1995 óta antivirális terápiát alkalmaznak IFN-α és ribavirin kombinációjával, hogy a vírust eliminálják. Az IFN-terápia mellékhatásai ismertek főleg influenzaszerű tünetek formájában, de pulmonalis elváltozás meglehetősen ritka.

A szerzők egy 42 éves férfi esetét ismertetik, akit interstitialis tüdőelváltozás miatt utaltak intézetükbe. A beteg terheléskor fulladt, a tüdők alsó lebenye felett belégzéskor szörcsölés volt hallható. Megemlítette, hogy egy évvel korábban chr. vírushepatitis miatt IFN-α-val kezelték, de panaszai nem csökkentek, ezért további adását megszűntették. Radiológiai vizsgálattal basalisan enyhe fibrosist észleltek kiszélesedett mediastinum nélkül. CT-vizsgálat során fokozott reticularis rajzolat ábrázolódott, megnagyobbodott hilusi és mediastinalis nyirokcsomókkal. Transbronchialis biopsia tisztázta az elváltozást: epitheloidsejtes granuloma a bronchusok nyálkahártyáján és a tüdőparenchymában. A hörgőmosó-folyadék vizsgálata lymphocytás alveolitisre utalt 2,5-ös T4/T8 aránnyal. Dg: pulmonalis sarcoidosis (III. típus). Nagy dózisú szteroidterápia eredményes volt, a radiológiai kép és a légzésfunkciók is javultak. Három hónap elteltével a beteg panaszmentes volt.

Az INF-terápia mellékhatásai közül pneumonitis 8–12 héttel a kezelés elkezdése után, de elég ritkán szokott fellépni. Pulmonalis sarcoidosist először 1986-ban ismertettek, ami feltehetően az IFN-β mellékhatásaként alakult ki. 1988-as vizsgálatok szerint a pulmonalis sarcoidosis incidenciája 5%. A betegek felében bőrelváltozások fordulnak elő. A latenciaidő 5 hét és 49 hónap között ingadozik, és az esetek felében hepatitis C-ben alkalmazott IFN-α-terápia következménye. Mivel a tünetek roppant hasonlóak a grippeszerű panaszokhoz, csak konzekvens diagnosztika deríti ki. Patofiziologiája ismeretlen, elképzelhető az IFN által indukált helper sejtek (TH-1) stimulációja.

Bán András dr.

Diabetológia

A miglitol és metformin kombinációs terápia összegződő hatása a 2-es típusú diabetesesek kezelésében. Chiasson J. L. és mtsai (Res. Group on Diabetes and Metabolic Regulation, Res. Center CHUM, Hôtel-Dieu ChUM, 3850 St. Urbain, 8-202, Montreal, Quebec, Kanada H2W 1T8, Kanada): Diabetes Care, 2001 *24*, 989-994.

Egymástól eltérő hatásmechanizmusú szerek kombinált adása diabetesben kedvezően befolyásolhatja a szénhidrát-anyagcserét akkor, amikor a szereket külön-külön adva már nem lehet kielégítő eredményt elérni. A kanadai (közelebbről montreáli) kutatócsoport a miglitol (α-glukozidaz-inhibitor) hatását vizsgálta multicentrikus, kettős vak, randomizált, placeboval kontrollált csoportokban 2-es típusú diabeteses betegekben. A terápiás kísérletben, amelyik 8 hetes placebo előszűrés után 36 héten keresztül tartott, 324, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt randomizáltan úgy, hogy nagyjából azonos számú beteg placebot, miglitolt, metformint, vagy miglitolt és metformint kapott kombináltan.

A miglitol adagját fokozatosan titrálták ki, és maximálisan 3 × 100 mg-ot adtak naponta, a metforminból a maximális adag napi 3 × 500 mg volt. Az így elrendezett terápiás csoportok főbb klinikai és demográfiai jellemzőikben nem tértek el egymástól, mind a 4 csoportra az volt a jellemző, hogy a HbA_{1c} értéke 8,1–8,3% között volt a terápia indulásakor. A terápiás kísérlet elsődleges végcélja annak felmérése volt, hogy milyen változás következik be a HbA_{1c} szintjében a kezelés végére. A másodlagos paraméterek közül az éhomi és postprandialis plazmaglukoz- és inzulinszintje, a triglicéridtükröt és a responderek arányát vizsgálták. Utóbbiakat akkor tekintették megfelelőnek, ha az indulástól számítva a HbA_{1c}-szint ≥15%-kal csökkent, vagy elérték a <7% HbA_{1c}-szintet.

Ez a miglitol és metformin kombinációs terápiában 70,6%-os volt, metformin monoterápia esetében csak 45,5%-osnak bizonyult. A két szer kombinációja jobb szénhidrát-anyagcserét eredményezett, mint a metformin monoterápia, s ez a jelentősebb éhomi plazmaglukóz, továbbá a kétórás postprandialis glukóz görbe alatti terület értékének csökkenésében is megnyilvánult. A mellékhatások a vártnak megfelelően alakultak, a miglitol miatt elsősorban gasztroenterológiai jellegűek (fokozott gázképződés és hasmenés) voltak. Így placebo-csoportban mindössze 2,4%-ban kellett a vizsgálatot idő előtt befejezni, ez az arány a másik 3 terápiás csoportban fokozatosan növekedett, a kizárólag miglitol kezelésben részesültekben 13,4%-ban, a metforminnal kezeltek között 6%-ban, a kombinált terápiában pedig az esetek 1/4-ében kellett a kezelést megszakítani. A hypoglykaemiák aránya a vizsgált terápiás csoportokban szignifikánsan nem tért el egymástól, de a kombinált csoportban az előző 10% alatti értékeihez viszonyítva kissé magasabb volt (13,2%). A vizsgált hematológiai és biokémiai paraméterekben, valamint a vizeletvizsgálatokban szignifikáns eltérést nem észleltek.

Megállapításaik szerint a 2-es típusú diabetesesek kezelésében a metforminnal kombinált miglitol jobb szénhidrát-anyagcserét biztosít, mint a metformin monoterápia.

Iványi János dr.

A polycystás ovarium syndroma prevalenciája 2-es típusú praemenopausás nők között. Peppard, H. R. és mtsai (Nestler J. E. = Med. Coll. of Virginia, PO. Box 980111, Richmond, VA 23198-0111, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 1050-1050.

Jól ismert, hogy a nők polycystás ovarium syndromája (PCOS) fokozott kockázati tényezőt jelent 2-es típusú diabetes kifejlődésére. Fordítva a kérdést még nem nagyon vizsgálták, nevezetesen azt, hogy még praemenopausás nők körében milyen ennek a tünetcsoportnak a prevalenciája. Jelen közlemény szerzői szerint erről a kérdésről még csak egyetlen publikáció jelent meg [Conn, J. J., Jacobs H. S., Conway G. S.: Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2000, *52*, 81-86.].

A virginiai szerzők diabetesesekkel foglalkozó klinikájuk anyagából 1995–2000 között 618 diabeteses nő kartonját nézték át, köztük 51 olyat találtak, akinek biztosan 2-es típusú diabetese volt és életkoruk 18–45 év közé esett. A PCOS diagnózisát az oligomenorrhoea, a hyperandrogenismus biokémiai vagy klinikai jeleire alapozták, és kizártak olyan egyéb betegségeket, amelyek más endokrin okból keletkezhettek. Végül is ezeknek a kritériumoknak 47 nő felelt meg. A vizsgáltak száma tovább szűkült, összesen 30 nő volt hajlandó részletesen válaszolni a hozzájuk intézett (kérdőíves) kérdésekre. 22-nek rendben volt a havi vérzése, 8 nő azonban arról számolt be, hogy évente 8 vagy ennél kevesebb mensese szokott jelentkezni. Ezt a 8 nőt kérték be részletesebb vizsgálatra. Adataik szerint az életkor 20–44 év közötti volt, a testtömegindex alapján jelentősen elhízottak voltak, évenkénti mensesük száma maximálisan 7–8 volt. Kettőjük kivételével hirsutismusuk (a > 6 Ferriman–Gallawey-score szerint) jelentős volt és hyperandrogenaemiájuk is kimutatható volt.

A 30 nő közül a PCOS tüneteivel rendelkezők és az ilyen tüneteket nem mutatók között szignifikáns különbségek voltak az elmondottakon kívül abban, hogy a PCOS nélküli diabeteses asszonyok terhességének száma, az élve született gyermekek aránya magasabb volt, mint a PCOS-ban szenvedőknek. A syndroma prevalenciája a praemenopausás diabeteses nők között 26,7% volt. Ezért a szerzők úgy látják, hogy mivel minden negyedik 2-es típusú diabeteses és praemenopausás asszonyban kimutatható PCOS, még nem teljesen típusos tünetek mellett is törekedni kell a syndroma felkutatására.

Iványi János dr.

A vércukorszint vizsgálatának gyakorisága és a szénhidrátháztartás egyensúlyának összefüggése 2-es típusú diabetesesekben. Harris, M. I. (NIDDK/NIH, 6707 Democracy Blvd, Rm. 695, MSC5460, Bethesda, MD 20892-5460, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 979-982.

Az USA legfőbb közegészségügyi intézetében, a Bethesdában működő *Harris, M. I.* arra keresett választ egy nagyobb tanulmány (third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) résztvevőiből kiválogatott 2-es típusú diabeteseseken (1988–1994), hogy ezek a betegek végeznek-e vércukor önellenőrzési vizsgálatokat, s ezek száma mennyiben mutat összefüggést a szénhidrát-anyagcsere minőségét mutató HbA_{1c}-szinttel.

1480, 2-es típusú diabetesesnek küldött kérdőívet s a beérkezett válaszok alapján próbált képet kapni arról, hogy a 2-es típusú diabetesesek körében a fenti időszakban mennyire volt elterjedt a vércukorszint otthoni önellenőrzése. Egy frissebb adat szerint (1997–1999) az USA-ban az összes diabeteses 44%-a naponta legalább egyszer méri vércukorszintjét.

A kérdőívekre adott válaszok szerint a megadott időben a 2-es típusú diabetesesek 27,3%-a már inzulinkezelésben részesült, 45,5%-uk per os antidiabeticumokat szedett és 27,2%-uk kizárólag diétára volt állítva. Az inzulinnal kezelteknek 1/3-a, a tablettákkal kezelteknek 65%-a és a kizárólag diétára állítottak 80%-a vagy még egyetlen egyszer sem határozta meg vércukrát, vagy a havonta egyszeri ellenőrzésnél is kevesebbszer. A vércukorszint önellenőrzési gyakorisága és az alkalmazott terápia között annyi volt az összefüggés, hogy az inzulinra állítottak 39%-a már naponta egyszer meghatározta saját vércukrát, a többi azonban csak 5–6%-ban. Ami a szénhidrátháztartás minőségi állapotát jelentette, ugyancsak az inzulinra állított betegek voltak azok, akik magasabb HbA_{1c} szintjüknek megfelelően többször végeztek önellenőrzést. A másik 2 terápiás csoportban ilyen összefüggés nem látszott.

Mindeddig az USA-ban is csak az insulinnal kezeltek számára volt térítési lehetőség az otthoni vércukor önellenőrzésre, holott a közel normális vércukorszint biztosításához szükség lenne a még inzulinnal nem kezelt 2-es típusú diabetesesek között is otthoni és egyre gyakoribb vércukorkontrollokra.

Iványi János dr.

Dietétika

Módszerfejlesztés a magyar vörösborok elemtartalmának meghatározására. Szentmihályi, K. és mtsai (MTA KKK-KI, Budapest, Pusztaszeri út 59-67, H 1025): Acta Alimentaria, 2000, *29*, 105-121.

A bizarr cím ellenére a gyakorló orvos és gyógyszerész számára is fontos információt ad ez a tanulmány a vörösborból származó napi ionbevitelt tekintve. A plazma induktíven csatolt optikai emissziós spektrometria inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-DES) módszer segítségével 15 hazai vörösborfajtát [Villányi Kékoportó, Egri Bikavér, Villányi Cuvée, Szekszárdi Kékfrankos, Szekszárdi Vörös Kékfrankos, Tihanyi Kékfrankos, B-B Cabernet Sauvignon (Balatonboglár), Kékoportó Villányi, Szekszárdi Merlot, Mátraaljai Kékfrankos, Pinot Noir, Dél-Balatoni Merlot, Villányi Cabernet Sauvignon, Boglári Kékfrankos, Tihanyi Cabernet Franc] vizsgáltak meg a szerzők. A vörösborok elemösszetételét határozták meg úgy, hogy 16 elem (Al, B, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Sr, Zn) koncentrációit adták meg a fent említett borfajtákban. Azon túl, hogy egy korszerű vizsgálati módszert fejlesztettek ki, megállapították, hogy a hazai vörösborok nyomelemtartalma aránylag magas, és szignifikáns különbségeket kaptak a vizsgált borok elemösszetétele és kvantitatív elemtartalma között. Mivel hazánkban nem vetik meg a jó bort, ezért fontos tudni, hogy az italozással milyen és mennyi ion jut a szervezetbe. Az ionösszetételt meghatározzák a termőterület, a származási hely és a feldolgozás körülményei. Ismeretében kiszűrhető a „pancsolt bor". A vörösborok élettani hatását is befolyásolja azok ionösszetétele. A dolgozat táblázatai alapján becsülhetővé válik a vörösborfogyasztásból származó nyomelembevitel.

Az alábbiakban az ionokra vonatkozó két szélsőértéket adjuk meg. Az adatok mg/l értéket jelentenek (× ± SD). Al: 2,42 ± 0,04-9,77 ± 0,11; B: 4,70 ± 0,14-9,21 ± 0,15; Ba: nyomokban, < 0,0005; Ca: 10,83 ± 0,07–80,02 ± 3,20; Cd: < 0,002, Co: < 0,003 –0,126 ± 0,072; Cr: 0,0352 ± 0,0126–0,2078 ± 0,059; Cu: 0,0078 ± 0,001–0,2433 ± 0,0031; Fe: 3,31 ± 0,01–15,25 ± 0,30; K: 690,9 ± 15,8–1528 ± 54; Mg: 55,78 ± 1,55-188,24 ± 3,27; Mn: 0,035 ± 0,001 – 0,368 ± 0,001; Na: 4,17 ± 1,68–45,80 ± 2,71; P: 70,0 ± 1,17– 340,22 ± 7,05; Sr: < 0,0005–0,0201 ± 0,0003; Zn: 0,160 ± 0,031–2,359 ± 0,036.

Blázovics Anna dr.

A dohányzás ártalmai

A dohányzás abbahagyása krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegek között: kettős vak, placebokontrollos, randomizált vizsgálat. Tashkin, D. P. és mtsai (Div. of Pulmonary and Critical Care Medicine, UCLA School of Medicine, Los Angeles, USA): Lancet 2001, *357*, 1571-1575.

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) világszerte az egyik vezető morbiditási és mortalitási ok, és prevalenciája állandóan növekszik. A COPD oka az esetek több, mint 80%-ában a dohányzás. A nemzetközi ajánlások szerint a COPD kezelésében a legfontosabb a cigaretta elhagyása, ami mérsékli a tüdőfunkció romlásának ütemét és javítja a prognózist. A bupropion az első nem nikotintartalmú készítmény, amit a dohányzás abbahagyására alkalmaznak. Az USA-ban 1997 óta használják, számos európai országban kapható. A tapasztalatok szerint a leszokni akaró dohányosok között a bupropion a placebohoz képest megduplázza az absztinensek arányát. Eddig még nem közöltek olyan vizsgálatot, amely COPD-ben történő alkalmazásáról számolt be, pedig ebben a csoportban a cigaretta elhagyását számos körülmény nehezíti (idősebb kor, magas csomag/év arány, erős nikotinaddikció).

A multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatba 11 rendelésen 404 I. és II. stádiumú olyan COPD-s beteget vontak be, akik abba akarták hagyni a dohányzást. A gyógyszert (2 × 150 mg lassan felszívódó tabletta) 12 hétig alkalmazták. A COPD diagnózisát spirometriás mérésre ($FEV_1/FVC \leq 0,70$) és a COPD klinikai tüneteire alapozták. A program felépítése: egyhetes bevezető szakasz, 12 hetes kezelési szakasz és 6 hónapos követési szakasz. A bevezető szakaszban nem korlátozták a dohányzást, a kezelési szakasz kezdetétől absztinenciát írtak elő. A gyógyszer (n = 204)/placebo(n = 200) adagolása: a kezelési szakasz első három napján napi 1–1 tbl, majd folyamatosan a kezelési szakasz végéig napi 2 × 1 tbl. A kezelési szakasz során a páciens három alkalommal jelent meg a rendelésen, és problémamentes esetben csak egészségügyi szakdolgozóval találkozott (tanácsadás, a kilégzett levegő CO-tartalmának mérése, mellékhatás-monitorozás). Elsődleges értékelési végpont: folyamatos teljes cigarettaabsztinencia a 4–7. héten. Másodlagos értékelési végpont: ugyanez a 4–12. és a 4–26. héten. Minden megjelenés alkalmával testsúlymérés történt és kérdőívvel mérték a cigaretta utáni vágy és a nikotinmegvonási tünetek mértékét. A bupropion- és a placebocsoport összetétele a legkülönfélébb szempontok szerint azonos vagy nagyon hasonló volt.

A bupropioncsoportban valamennyi értékelési végponton szignifikánsan magasabb volt az absztinenciaarány: a 4–7. héten 28% és 16%, a 4–12. héten 18% és 10%, a 4–26. héten 16% és 9%. Egyéb tényezők hatását vizsgálva szignifikánsan magasabb volt az absztinensek aránya a 65 évesnél idősebbek és a kevesebb cigarettát szívók között, míg a nemnek és a COPD stádiumának nem volt szignifikáns hatása az absztinenciára. A 12. héten az absztinensek testsúlynövekedése 261 és 455 kg között volt, a különbségek nem szignifikánsak. A nikotinmegvonási tünetpontszám mind a bupropion-, mind a placebocsoportban emelkedett az alapértékhez képest, de a bupropioncsoportban az emelkedés szignifikánsan alatta maradt a placebocsoporténak. A placebocsoport 30%-ában és a bupropioncsoport 44%-ában regisztráltak a kezelésnek tulajdonított mellékhatást (leggyakrabban álmatlanságot, fejfájást, szájszárazságot). Mellékhatás miatt 27 páciens szakította félbe a kezelést, 13 a placebocsoportban és 14 a bupropioncsoportban.

A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a bupropion jól tolerálható és hatásos eszköz az enyhe-közepesen súlyos COPD-ben szenvedő betegek számára a dohányzás abbahagyásához.

[Ref A bupropion dohányzásról leszokás elősegítésének javallatával nálunk is forgalomban van, szakorvos által rendelhető vényköteles gyógyszer, kedvezően egészíti ki a nikotinpótló készítmények kínálatát. Az OEP nem támogatja. A nem COPD-s betegeken szerzett tapasztalatokat ismertető korábbi közlemények magasabb, 30–35%-os absztinenciaarányról számolnak be, saját tapasztalataink is inkább ez utóbbihoz állnak közelebb.]

Vadász Imre dr.

Dohányzás, légzőszervi tünetek és betegségek. Lindström, M. és mtsai (National Institute for Working Life, Department of Occupatinal Medicine, Respiratory Unit, SE-11279 Stockholm, Svédország): Chest, 2001, *119*, 852-861.

A dohányzás jelentős népegészségügyi probléma, mivel a légzőszervi tünetek és a krónikus bronchitis kialakulásának legfontosabb rizikófaktora. Az aktív dohányzás a krónikus légzőszervi betegségek (COPD) kifejlődésének legfontosabb oka. A fejlett országokban a dohányosok aránya fokozatosan csökken, bár a fiatal felnőttek dohányzása még mindig elég gyakori.

Epidemiológiai tanulmányok szerint a 60-as–80-as években Finnországban a krónikus bronchitis prevalenciája nagyobb (8–17%) volt, mint Svédországban (1,4–4%). Akkor a két ország közötti eltérést a dohányzási szokások különbözőségével magyarázták.

A szerzők retrospektív, randomizált, kérdőíves epidemiológiai vizsgálatot szerveztek, hogy megállapítsák, jelenleg is fennáll-e a fenti különbség a két ország között, és ha igen, hogyan befolyásolják a különböző dohányzási szokások a légzőszervi tünetek és a krónikus bronchitis prevalenciáját.

A vizsgálatot Svédország és Finnország azonos éghajlatú, népsűrűségű, iparosodott, szociális és gazdasági szinten lévő, legészakibb területén, kérdőíves módszerrel végezték. A címzetteket a népességnyilvántartásból, a 20–69 év közötti korosztályból, véletlenszerűen választották ki. A kérdőíven érdeklődtek a légzőszervi betegségekről (asthma, krónikus bronchitis, allergiás rhinitis stb.), tünetekről (köhögés, köpetürítés, nehézlégzés stb.) és a foglalkozásról. A válaszolók aránya Svédországban 85, Finnországban 83% volt. A finn csoportban több volt a dohányos (32 vs. 26%), a köpetürítő (25 vs. 19%) és a köhögő + köpetürítő, mint a svédek között. Finnországban a bronchitises tünetek a dohányzók és nem dohányzók között egyaránt gyakrabban fordultak elő, mint Svédországban. A COPD vonatkozásában pozitív családi anamnézis és a dohányzás mértéke együttesen jelentősen növelte a légúti betegségek kialakulásának rizikóját.

Megállapítják, hogy a bronchitises tünetek lényegesen gyakoribbak Finnországban, mint Svédországban. Ez a különbség akkor is megmarad, ha a dohányzási, demográfiai, életkori, szociális/gazdasági és családi anamnézisbeli különbségeket korrigálják. A vizsgálati módszer és a mintaválasztás azonossága, valamint a válaszolók magas aránya miatt az eredmények megbízhatóak.

A szerzők feltételezik, hogy a légszennyezés (fűtési mód, kénemisszió) és a passzív dohányzás jelentős szerepet játszik a két országban észleltek különbözőségében. A továbbiakban a szociális, környezeti és a családi körülmények szerepét szándékoznak vizsgálni.

Károlyi Alice dr.

Fejlődési rendellenességek

Ehlers–Danlos-syndroma hólyagdiverticulummal. Handa, S. és mtsai (Department of Dermatology, Venerology, Leprology and Urology. Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India): Br. J. Dermatol. 2001, *144*, 1084.

Ehlers–Danlos-syndromában az öröklött kötőszöveti gyengeség miatt a bőr túlnyújtható, az ízületek túlmozgathatók.

Egy 50 éves férfinek már gyermekkora óta túlnyújtható a bőre, továbbá ízületei, vizelési nehézségei vannak. Három év óta fokozódó légszomja van. Alkata klasszikus marfanoid: a szétterjesztett karok hossza nagyobb testmagasságánál, tenyereivel térdhajlítás nélkül megérinti a talajt. Végtagjain cigarettapapír vékonyságú hegek. A subcutan zsír vékony. Mellkasa emphysemás, kilégzése megnyúlt. A tüdők funkciós vizsgálata obstrukcióra utal. A mellkas-röntgenfelvétel számos emphysemás hólyagot ábrázol. Az echokardiogram enyhe tricuspidalis regurgitatiót mutat. A hasi UH hólyagdiverticulumot derít ki. A cystographia során jobb oldalon egy, a hólyagnál nagyobb és több kisebb diverticulum ábrázolódott. Bal oldalon vesicoureteralis refluxot észleltek. A bőr szövettani vizsgálata normális epidermist mutatott. A kollagénrostok mennyisége csökkent, az elasztikus rostok erősen törékenyek.

Betegükben szokatlan volt a marfanoid alkat, a hólyagdiverticulum és a multiplex emphysemás bullák együttese Ehlers–Danlos-syndromával.

Kollár Lajos dr.

Fül-orr-gégészet

Medialis medullaris károsodás adenoidectomia során. Kang, P. B. és mtsai (Division of Neurology, Department of Radiology and Division of Otolaryngology, The Childeren's Hospital of Philadelphia. University of Pennsylvania School of Medicine, USA): J. Pediatr., 2001, *138*, 772.

Egy 4 és egy 7 éves fiú tonsillectomia és adenoidectomia előtt lidocain-epinephrin injekciót kapott a műtéti területbe. Műtét után a négyéves izgatottá vált, nystagmusa és dysarthriája lett, hányt. Törzsataxiája miatt nem tudott állni és járni. A hétévesnél letargia, légzési distressz, 41,8 °C láz és bal oldali hemiparesis lépett fel. Az MRI mindkettőnél gócos vérzést mutatott a nyúltagy arteria spinalis anterior és vertebralis által ellátott jobb oldali paramedian részében. A bénulások három hónap alatt javultak.

A klasszikus medialis medulla syndroma: a nyelv azonos oldali deviatiója, ellenoldali hemiparesis és érzéskiesés. Nystagmus és ataxia is előfordul. Izolált agytörzsi infarctus gyermekkorban ritka, rendszerint koponyatrauma és vertebrobasilaris dissectio váltja ki. A szerző betegeinknél szív- és véralvadási eltérés nem volt.

Más szerzők egy 16 éves leány esetét írták le. Adeno-tonsillectomia közben az adenoid ágyába adott bupivacain-epinephrin inj. után jobb oldalon hemiparesis, bal oldalon agyideg-károsodások, centrális medullopontin infarctus lépett fel. E tüneteket a nyak hyperextensiója által kiváltott hypoperfusióval, az injekció okozta agytörzsi vasospasmussal és direkt neurotoxicitással magyarázzák.

Egy másik csoport meningitist észlelt lokális anaestheticum retropharyngealis injekciója után. Cadaveren végzett vizsgálatok kiderítették, hogy a folyadék a retropharyngealis térből billentyű nélküli erek anastomosisa útján kerül a subarachnoidealis vénákba.

A hátsó pharynx helyi infiltrációjakor az agytörzsbe történő beszivárgás feltehetően ritka. A közölt esetek intő példák a vérzéscsillapítás végett adott lokális anaestheticum rutinszerű retropharyngealis alkalmazására.

Kollár Lajos dr.

Iatrogén ártalmak

Phenprocoumonnal kapcsolatos necrotizáló hepatitis. Schneider, A. R. J., Hartmann, D., Arnold, J. C. és mtsai (Med. Klinik C, Gastroenterologie, Hepatologie und Diabetologie, und Inst. für Pathologie, Klinikum Ludwigshafen GmbH, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 457-459.

Az orális antikoaguláns terápia mellékhatásai hosszú ideje ismertek, hepatitis viszont meglehetősen ritka. A közlemény szerzői egy eset ismertetésével hívják fel a figyelmet a diagnózis potenciális problémájára, hiszen meglehetősen hosszú idő múlva ismerték fel az elváltozást.

Egy 52 éves férfi esetét ismertetik, akinél 7 hónappal korábban aortastenosis miatt billentyűprotézist építettek be, és ezért volt szükséges a fenntartó alvadásgátlás phenprocoumonnal (Marcumar). Ettől függetlenül magas vérnyomása miatt antihipertenzív szereket szedett [Beloc ZOK mite® és enalapril (Xanef®)].

A beteg jó általános állapotban került a klinikára, és jobb felhasi nyomásérzékenységen kívül egyéb panasza nem volt. Laboratóriumi paraméterei közül a 15%-os monocytosis, magas GOT, GPT, g-GT, LDH és sebilirubin hívta fel a figyelmet májlaesiora. Figyelemreméltó volt a magas ferritinkoncentráció – 1837 ng/ml –, ami a normálisnak 8–16-szorosa. Egyéb vizsgálati leletei közül reaktív anti-HBs és anti-HBc utalt régebben észrevétlenül lezajlott hepatitis B-infekcióra. A többi hepatitisszerológiai vizsgálat negatívnak bizonyult. Paul–Bunnel-próba enyhén pozitív volt, hepatotrop kórokozót nem tudtak kimutatni.

Hasi UH-vizsgálat alkalmával enyhe májsteatosis derült ki egyéb elváltozások nélkül. Laparoszkópia során a máj felszíne normálisnak tűnt, szövettanilag viszont centrolobularis konfluáló necrosisra derült fény pigmenttartalmú macrophagokkal, PAS pozitív cytoplasmaticus granulákkal, fibrosis nélkül.

Az orális antikoaguláns kezelést megszüntették és kis molekulatömegű heparinnal folytatták a véralvadásgátló kezelést az antihipertenzív terápia szüneteltetésével. A beteg állapota javult, így gyógyszer által indukált hepatitis vetődött fel. A lymphocytatranszformációs teszt nem utalt phenprocoumonnal szembeni szenzibilizáltságra, ezért a phenprocoumon terápia folytatása mellett döntöttek. Ennek során a beteg általános állapota rosszabbodott és a lymphocytastimulációs próba is pozitív lett. A phenprocoumonterápiát végleg befejezték, és tartós dalteparin-natriumkezelést vezették be, de ennek ellenére a releváns laboratóriumi paraméterek változatlanok maradtak. Nagy adag prednisolon adására került sor, ami meghozta az eredményt, a beteg meggyógyult. A napi 100 mg-os adagot 10 mg-ra csökkentették, és négy hónap elteltével a májfunkciós próbák normalizálódtak, ezért ismételt biopsiára nem került sor.

Az irodalomban mindeddig kevés hasonló esetet publikáltak. Az elváltozás rendszerint a kezelés elkezdése után tünetek nélkül jön létre, kifejezett transzaminázemelkedéssel, sőt cholestasissal. Olyan eset is ismert, mikor orthotop májtranszplantációt

kellett végezni. A folyamat patomechanizmusát nem ismerik, de az nagyon valószínű, hogy immunológiai reakció talaján keletkezett elváltozásról van szó. Gyakori az eosinophilia és a 3. zónára lokalizálódó infiltráció. Ezt a lyphocytatranszformációs teszt is megerősíti, ami a folyamat kezdetén negatív.

Az esetből az a tanulság szűrhető le, hogy bizonytalan hepatitisek esetében a necrotizáló hepatitist mindenképpen tekintetbe kell venni.

Bán András dr.

Infektológia

A methicillinrezisztens Staphylococcus aureus egy klónjának perzisztálása egy égési kórházi egységben. Udo, E. E. és mtsai (Dept. Microbiol., Fac. Med., Kuwait Univ., Safat, Kuwait): J. Med. Microbiol. 2001, *50*, 558-564.

A szerzők 1992-től folyamatosan izoláltak methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus* törzseket (MRSA) egy 70 ágyas égési osztályról, melyhez egy 12 ágyas intenzív részleg is tartozik. Miután a magas szintű methicillinrezisztencia (> 256 mg/l) mellett a törzsek rezisztensek tetracyclinnel, makrolidekkel, lincosamidokkal, aminoglycosidokkal, quinolonokkal és nehézfémekkel szemben is, igen jelentős problémát okoznak a kezelésben, és miután gyakran kolonizálják a betegek és a személyzet orrnyálkahártyáját, eliminálásuk csaknem lehetetlen. A szerzők kérdése az volt, hogy az MRSA-törzsek ismételten kerülnek az egységbe, vagy egyetlen klón perzisztál 1992, ill. még régebb óta.

Az 1992 és 1997 között izolált 128 MRSA-törzset részletes elemzés alá vettek, mely kiterjedt rezisztenciaspektrumukra, plazmidprofiljukra és kromoszomális DNS-ük szekvenciaanalízisére.

Az izolált törzsek számos antibiotikummal szemben rezisztensek voltak, de szenzitívek minocyclinre, vancomycinre és teicoplaninra. Az 1992-es izolátumok között nem akadt mupirocinrezisztens, míg az 1997-es izolátumok 56%-a magas szinten, 19%-a alacsony szinten rezisztensnek mutatkozott. Az elemzés megállapította, hogy az egység nosocomialis klónja egy 38 kb nagyságú plazmidot acquirált, mely mupirocinrezisztenciát kódolt. Eleve hordoztak egységesen a törzsek egy 17 kb plazmidot, mely propamidin isothionat-, ethidium bromid-, kadmium-acetát- és higany-klorid-rezisztenciát kódolt. A végső megállapítás, hogy egyetlen MRSA-rezisztens klón perzisztált több, mint öt éven keresztül.

[Ref.: Ismertek „heroikus" eliminációs próbálkozások ugyancsak égési osztályokon, döntően nosocomiális Pseudomonas aeruginosa vonatkozásában, 1–2 évre kitiltottak minden olyan antibiotikumot, kemotherápiás szert, mellyel szemben a törzs rezisztens volt. A szelekciós nyomás megszüntetése sok esetben sikerrel járt, de ismert volt olyan eset, hogy a kórházi egységben a rezisztencia fenntartásában egy Klebsiella törzs volt a döntő tényező, mely esetenként átadta polirezisztenciát kódoló plazmidját az aktuális Pseudomonas törzsnek.]

Kétyi Iván dr.

Immunológia

Gyulladásos bél- és pajzsmirigybetegség egyidejű előfordulása. Bonapace, E. S. és Srinivasan, R. (Gastroenterol. Section, Temple Univ. Hosp., 3401 N. Broad Street, 8 Parkinson Pavilion, Philadelphia, PA 19140, USA): Am. J. Gastroenterol., 2001, *96*, 1925-1926.

Gyulladásos bélbetegség (jelen esetben colitis ulcerosa) és az autoimmun hyperthyreosis előfordulása meglehetősen ritka. A szerzők saját esetükkel együtt az irodalomból mindössze 4 ilyen közlést tudtak összegyűjteni. Ezért látják saját esetük ismertetését közlésre érdemesnek. Legtöbbször a pajzsmirigy megbetegedése megelőzi a gyulladásos bélbetegséget, esetükben ezek egyidőben jelentkeztek.

A 41 éves nőbetegnek véres hasmenéses székürítések, hasi fájdalmak kapcsán derült ki colitis ulcerosa betegsége. Ugyanebben az időben igazolták hyperthyreosisát is. Prednisont, tapazolt (methimazolkészítmény) és propranololt kapott indításként. Mivel hasmenése továbbra is fennállt és súlyvesztése is volt, a szerzők intézetébe került.

Vizsgálata során a kórelőzmény 5 évvel korábban abbahagyott dohányzást és negatív családi anamnézist mutatott mindkét betegségre vonatkoztatva. A pajzsmirigy-túlműködés külső jeleit nem észlelték, a has vizsgálata sem mutatott különösebb eltérést felvételekor. Magasabb fvs-szám és 85 mm/óra vvt-süllyedés mellett a hyperthyreosisra utaló laboratóriumi jelek egyértelműek voltak. A terápiát sulfasalazinnal, iv. corticosteroidokkal egészítették ki. A panaszok jelentősen mérséklődtek, és néhány hónappal később a szteroidot is el lehetett hagyni, mindkét betegség tünetei teljesen megszűntek.

A szerzők a másik 3 hasonló módon jelentkező kettős megbetegedés adatait elemezve jutottak arra a megállapításra, hogy a 2 betegségnek feltehetően közös autoimmun etiológiája lehet, de az erre vonatkozó vizsgálatokat (autoantitestek) nem részletezik.

Iványi János dr.

Katasztrófamedicina

A botulinustoxin, mint biológiai fegyver. Klinikai és közegészségügyi helyzetkezelés. Arnon, S. S. és mtsai (Infant Bouolis Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services Berkeley, CA USA): JAMA, 2001, *285*, 1059.

A szerzők széles irodalmi áttekintésre alapozva (Medline 1960–2000 és saját adatbázisok) értékelik a botulinustoxin háborús, ill. terrorista alkalmazásának lehetőségét és az esetleges alkalmazás orvosi jellegű következményeit. Az anyag – az ismert legerősebb toxin – katonai alkalmazásának gondolata a második világháború idején merült fel, és a biológiai fegyverekre vonatkozó nemzetközi tilalom ellenére máig is aktuális (az öbölháborút követően derült ki, hogy Irak az emberiség kipusztításához többszörösen elegendő botulinustoxint halmozott fel).

Napjainkban elsősorban (ha egyáltalán) a toxin terrorcselekményekben való alkalmazásától kell tartani. A számításba vett alkalmazási módok: levegőbe porlasztás, ivóvíz, élelmiszerek, ill. italok mérgezése.

A szerzők e bevezető után a *Clostridium botulinumra* és toxinjaira vonatkozó legújabb ismereteket összegzik. A toxin enzimként működik, a synapticus vesiculumok membránhoz kötődését biztosító fúziós fehérjéket (szintaxin, szinaptobrevin stb.) hasítja el, ezáltal megszűnik a neuromuscularis transzmisszió.

A botulizmus formáinak és patomechanizmusának részletezését a szerzők azért tartják fontosnak, mert a „szokványos" formák (ételmérgezés, seb- és bélbotulizmus) felismerése is gyakran bizonytalan. Minden formában – beleértve a nem természetes, toxinaeroszol által keltett formát is – közös a láztalan, akut, leszálló paralysis. Az agyidegek érintettsége miatt a betegek látás-, beszéd- és nyelési zavart jeleznek. Tipikus a „négy D": diplopia,

dysarthria, dysphonia és dysphagia. Mivel a toxin jelenléte ma még csak időt rabló biológiai próbával igazolható, a botulizmusjárványok felismerése a klinikai gyanún, ill. diagnózison alapszik (a szokványos laborlelet nem informatív). A botulizmus gyanúja minden esetben a közegészségügyi szervek azonnali beavatkozását indikálja, akár a szándékos mérgezés miatt, akár azért, mert a toxint tartalmazó ételt mások is fogyaszthatták. A differenciáldiagnózis fontosságát a szerzők számos téves diagnózis említésével és a támpontként használható különbségek felsorolásával támasztják alá.

Nem természetes járványra (azaz terrorakcióra) utal, ha a megjelenés tömeges, és az esetek között földrajzi kapcsolat van, de táplálkozási nincs. Ugyancsak gyanús, ha ritka típusú toxin (nem A vagy B) mutatható ki, vagy ha a kitörés látható ok nélkül ismétlődik. Az aeroszolos tömegmérgezés technikailag kivihető, az ivóvíz mérgezése gyakorlatilag nem (irreális mennyiségű toxin lenne szükséges, melyet a klórozás stb. inaktiválna). Szilárd vagy folyékony élelmiszer megmérgezése esetén fontos a szokványos toxikoinfekciótól való megkülönböztetés. A természetes, étel által közvetített botulizmus ritka, mindig kis csoportokat érint és egy adott területen a toxin is rendszerint ugyanaz.

Adekvát terápia mellett a botulizmus letalitása ma már 10% alatt van, a hetekig fennálló bénulások azonban hosszas és intenzív kezelést igényelnek. A hatásos terápia eszköze az állati eredetű antitoxikus savó, annak valamennyi mellékhatásával együtt. Az *in vitro* előállított humán oligoklonális antitoxin jelenleg csak korlátozottan érhető el. Az antitoxin – vagy az USA-ban laboratóriumi dolgozóknak adott polivalens toxoid – profilaktikusan is alkalmazható, ennek azonban egyrészt tömegméretben kérdéses a realitása, másrészt lehetetlenné teszi a toxin (legújabb lehetségessé vált) terápiás alkalmazását. Viszonylag legjobb megoldásnak a szerzők a veszély esetén beadott (és egy hónap felezési idejű) humán antitoxint tartják, amennyiben az kellő mennyiségben áll rendelkezésre.

Papp András dr.

Kórélettan

Elsődleges alvási rendellenességek. Zoidis, J. D. (P. O. Box 21645, St. Paul, MN 55121-0645, USA): R. T. International, 2001, *10*, 13-17.

A primer alvási rendellenességek: az obstruktív alvási apnoe (OSAS) és a nyugtalan láb syndroma (RLS), valamint az időszakos végtagmozgási rendellenesség (PLMD). Következményei a késői elalvás, gyakori felébredés és nagyfokú nappali álmosság. Főleg idős, dementálódott egyének esetében a mgatartás megváltozik, ébredéskor zavartság észlelhető. Az alvási rendellenesség kórismejének felállítása fontos, mert kezelés csak így lehetséges.

OSAS. A középkorúak 4, az idősek 20–50%-ában fordul elő. Súlyossága változó. Potenciálisan életet veszélyeztető betegség is lehet, amikor a felső légutak collapsusa légzésmegállást okoz. Patogenezise nem pontosan ismert. Kialakulásában valószínűleg fontos szerepet játszik a felső légutak rezisztenciájának és collapsuskészségének növekedése. Ezek hátterében veleszületett rendellenesség, tumor, trauma, gyulladás, hízás (retropharyngealis zsírdepositio) stb. állhat, bár az esetek jelentős részében az okot nem lehet megállapítani. A felső légutak rezisztenciájának növekedése, illetve a belégzési áramlás csökkenése miatt a légzési munka nő, hypoventilatio lép fel, emelkedik az artériás pCO_2, gyakori az alvásból való felébredés, illetve a nappali álmosság.

Nem sebészi kezelés: életmód-változtatás (alkohol, altatók, nyugtatók megvonása, alvási helyzet megváltoztatása, fogyás), gyógyszer vagy mechanikus eszközök (folyamatos nasalis, pozitív nyomású lélegeztetés) alkalmazása.

A sebészi megoldások közül gyakran alkalmaznak tracheostomiát vagy esetleg a külső kompressziót sebészi úton szüntetik meg. Egyes esetekben a retropalatalis légutak megnagyobbítása is szóba jön.

RLS és PLMO. Külön és együttesesen is előfordulhat. Az RLS klinikai diagnózis, a PLMO-t általában a hálótárs észleli, gyanú esetén alváslaboratóriumban elektromiográffal monitorozható. Az RLS patogenezise nem ismert. Egyesek genetikus és szekunder okok (vas- és vitaminhiány) együttes előfordulását feltételezik. Kávé- és alkoholfogyasztás a tüneteket fokozza.

A PLMD okát sem ismerik. Hátterében metabolikus, neurológiai, illetve vascularis okot feltételeznek Az RLS és/vagy PLMD miatt a betegek rendszerint 50–60 éves korukban kerülnek orvoshoz, de mindkét kórkép bármely életkorban előfordulhat. A kezelést az életmód (diéta, ivási szokások, alvási testhelyzet) megváltoztatásával kell kezdeni. Csak ennek hatástalansága esetén javasolt gyógyszeres kezelés. A terápiában dopaminerg, illetve antikonvulzív szerek, benzodiazepinek és opioidok adása jön szóba. Bármelyik gyógyszeres kezelést kísérletnek kell tekinteni, és ha egyhavi alkalmazása után nincs javulás, ajánlatos egy másik gyógyszercsoport adásával próbálkozni.

Károlyi Alice dr.

Költség és haszon

Az alfa$_1$-antitripszin (AT-) kezelés direkt orvosi költségei. Mullins, C. D. mtsai (University of Maryland School of Pharmacy, 6th Floor, 100N, Greene St, Baltimore, MD 21201, USA): Chest, 2001, *19*, 745-752.

Az alfa$_1$-AT-hiány esetén korai emphysema, májbetegségek, panniculitis és vasculitis léphet fel. Az USA-ban 3500 élveszületésre 1 alfa$_1$-AT-hiányos eset fordul elő. 1989 óta lehetséges az alfa$_1$-AT-hiányos betegek humán plazma alfa$_1$-antiproteázkezelése. Jelenleg egy készítmény használatos (Prolastin-bayer), de egyéb preparátumok, illetve kezelési módok vizsgálata folyamatban van. A jelenlegi kezelés igen drága és a beteg egész életében alkalmazni kell. A pontos kezelési költségeket eddig nem határozták meg, egyelőre csak becsült adatok ismeretesek.

A szerzők a kezelési költségekkel kapcsolatos hiányos ismereteket kívánták pótolni, és ezért a regisztrált alfa$_1$-AT-hiányos betegeknek kérdőíveket küldtek ki. Összesen 688 értékelhető kérdőív érkezett vissza. A PI*ZZ fenotípusúak évi átlagos kezelési költsége kb. 30%-kal volt magasabb, mint a nem PI*ZZ fenotípusúaké (30 948 $ vs. 20 673 $). A PI*ZZ csoportba tartozók költségeinek további vizsgálata során megállapították, hogy e csoporton belül az alfa$_1$-antiproteázt használók évi átlagos kezelési költsége 40 123 $ volt. A legmagasabb kezelési költséget a tüdőtranszplantáltak estében regisztrálták (67 419 $/év). Az adatokat nem lehet más vizsgálatok eredményével összehasonlítani, mivel ilyen elemzéseket eddig nem végeztek.

A szerzők úgy vélik, hogy az adatgyűjtés hiányosságai miatt (betegek töltötték ki a kérdőíveket, nem érkezett válasz minden kérdésre, a retrospektív felérés során a költségráfordítás nem volt pontosan meghatározható) feltételezhető, hogy a fenti

költségek a valós ráfordításnál alacsonyabbak. Második generációs kérdőív kidolgozását tervezik, amely lehetővé tenné a kiadástípusok részletes elemzését is.

Károlyi Alice dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A Burkholderia cepacia immunlokalizálása cystás fibrosisban szenvedő betegek tüdejében. Forstner, J. és mtsai (Hosp. Sick Children, Univ. Toronto Ontario, Kanada): J. Med. Microbiol., 2001, *50*, 535-546.

Ismert, hogy cystiás fibrosisban a *Pseudomonas aeruginosa* endobronchiolaris lokalizációjú, s ezzel magyarázható a kis bronchiolusok obliterációja. Ritkán látható extraluminaris areákban. A korai kolonizációban gyakori *Staphylococcus aureus* fölg a betegek elzáródott légutainak exsudatumaiban található, sosem az epitheliumon vagy a tüdő parenchymájában. Ezzel szemben az ugyancsak korai kolonizáló *Haemophilus influenzae* diffúzan jelen van a bronchiolusok epithelialis és subepithelialis rétegeiben, az interstitialis szövetben és a macrophagokban. Ez a széles körű eloszlás és invazivitás megfelel az ágens invazív természetének és perzisztenciájának cystás fibrosisban szenvedő betegekben.

Eddig hiányoznak az adatok a *Burkholderia cepacia* eloszlására vonatkozóan, mely opportunista ágens nem ritkán okoz fatális necrotizáló pneumoniát és septikaemiát (cepacia-syndroma).

A szerzők a *B. cepacia* öt genomvariánsával reakcióba lépő specifikus antitestek, ill. a 22 kDa pilus adhezinnel szembeni antitestekkel lokalizálták a cystás fibrosis krónikus és akut formáiban az ágenst. Krónikus formában a *B. cepacia* diffúzan helyezkedett el, de erősen koncentrálódott a hyperplasiás bronchiolaris epitheliumra, a gyulladásos peribronchialis és perivascularis areákra. Jelen volt a patológiásan megvastagodott alveolaris septumokban és a luminalis macrophagokban. Akut esetben az ágens fokálisabban lokalizált volt: a sérült légúti felszíneken és a pneumoniás és abscessusos területeken. Akut és krónikus esetek autopsiás anyagaiban mindig megtalálták a capillarisok lumenében. Mindezek a *B. cepacia* kifejezett invazív képességére utalnak: áttörve az epithelialis barriert behatol a tüdő parenchymájába és a capillarisokba is.

Világszerte csak mintegy 3%-os a B. cepacia krónikus jelenlétének aránya cystás fibrosisban; egyes helyeken azonban kiemelkedő a gyakorisága, így Torontóban meghaladja a 40%-os arányt. Következménye jelenlétének, azaz a cepacia-syndroma kialakulása, nem mondható meg előre. A szerzők tapasztalatai szerint nagy a rizikó tüdőtransplantatio esetén, lévén gyakori a cepacia-syndroma a korai posztoperatív periódusban, amikor is a beteg erős immunszuppresszív kezelésben részesül. A posztoperatív szak első 3 hónapjában a lethalitás 64%, ha a kolonizáló *B. cepacia*, szemben azzal, ha *P. aeruginosa* kolonizál (19%).

[Ref.: Mint ismeretes, a Burkholderia cepacia (korábban a Pseudomonas genusba sorolták) eredetileg növénypatogén (a hagyma ún. lágy rothadását okozza). Csak első pillanatra meglepő egy növénypatogén opportunista szerepe eg emberi megbetegedésben, de nincs alapvető különbség a növény- vagy emlőspatogének virulenciafaktoraiban. Legfeljebb az előbbi termel szerep nélkül pektinázt, mint ahogy az eredetileg rákokra, kagylókra adaptálódott Vibrio cholerae is termel kitinázt.]

Kétyi Iván dr.

Neurológia

Gluténérzékenységhez társuló fejfájás és fehérállományi rendellenességek. Hadjivassiliou, M. és mtsai (Department of Clinical Neurology, The Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Anglia): Neurology, 2001, *56*, 385.

A gluténérzékenység a glutén, mint antigén által kiváltott humorális és celluláris immunválasz, mely általában genetikailag fogékony (HLA DQ20, DQ8) egyénekben alakul ki. A klinikai kép változatos: megnyilvánulhat gluténszenzitív enteropathia (coeliakia), dermatitis herpetiformis és neurológiai rendellenességek formájában. Ez utóbbiak a bél érintettsége nélkül is megjelenhetnek. A leggyakoribb neurológiai tünetek a cerebellaris (glutén) ataxia és a perifériás neuropathia. Az agy MRI-vizsgálata kontrasztanyagot halmozó fehérállományi laesiókat mutathat, melyek általában jól reagálnak szteroidkezelésre. Abban a két közölt esetben, ahol autopsia is történt, a szövettani vizsgálat vasculitist igazolt. A gluténérzékenység legérzékenyebb markere az antigliadin antitest, mely a vérből és a liquorból is kimutatható. A HLA-tipizálással igazolt fogékonyság meerősítheti a diagnózist.

A szerzők 10 beteg esetét ismertetik, akik neurológiai tünetek mellett az agy MRI-vizsgálata fehérállományi laesiókat is igazolt. Táblázatban foglalják össze az egyes esetek jellemzőit: a 6 nő és 4 ffi átlagos életkora 52 év volt. Minden beteg tünetei között szerepelt az epizodikus féloldali fejfájás, mely gyakran társult látás- és érzészavarral. Hat betegnek volt egyensúlyzavara, 4-nek ataxiás járása, 2-nek distalis érzészavara. Minden beteg HLA DQ2 genotípusú volt. A koponya-MRI az apró féltekei gócoktól az összefüggő fehérállományi laesiókig különböző súlyosságú elváltozásokat mutatott. A gluténmentes diétát 9 beteg vállalta, ebből 7-nek megszűnt, 2-nek javult a fejfájása. Külön kiemelnek egy kórtörténetet: az 50 éves ffi jobb oldali fejfájás, hányinger, zavartság és agitáltság miatt került vizsgálatra. Neurológiai vizsgálatánál térbeli, időbeli dezorientáció, jobb oldali homonim hemianopia és ataxiás járás voltak észlelhetők. A koponya-CT diffúz fehérállományi hypodenzitást mutatott. A liquor- és a vizuálisan kiváltott válasz vizsgálat negatív volt, a vérben IgG- és IgA-típusú antigliadin antitestek voltak jelen. Az MRI kiterjedt, magas jelintenzitású (T2) gócokat mutatott mindkét féltekében a periventricularis fehérállományban, a capsula interna, externa, a basalis ganglionok, a bal thalamus és a pons területén. A gluténmentes diéta gyors javulást hozott a tünetekben. Két év múlva, amikor a diétát nem tartotta be, újabb rosszabbodás lépett fel, az MRI is progressziót mutatott.

Összefoglalva: a gluténérzékenységre neurológiai tünetek is felhívhatják a figyelmet: az ataxia és a perifériás neuropathia mellett az epizodikus fejfájás és a mással nem magyarázható fehérállományi laesiók esetén gondoljunk rá. A diagnózist a gluténellenes antitestek kimutatásával igazolhatjuk, HLA-tipizálással megerősíthetjük. A gluténmentes étrend pedig a tünetek teljes regresszióját eredményezheti.

Mód Gabriella dr.

Shattuck előadás – Neurodegeneratív megbetegedések és a prionok. Prusiner, S. B. (Inst. Neurodegen. Dis., Univ. California, San Francisco, CA, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1516-1526.

Prusiner előadásának első részében összefoglalja a prionnal (prionokkal) kapcsolatos ismereteket. Ma sem tudunk többet annál a hipotézisnél, hogy a kóros prion (PRP) „toborozza" a normális cellularis priont (PrP^C) és konvertálja kórossá. Az utóbbi lényege, hogy míg a PrP^C három α-helixet és rövid β-síkokat tartalmaz, addig a PrP^{SC}-re döntően az utóbbi szerkezet a jellemző és polimerizált. A prionbetegségek eltérő klinikai képét, benne a prion, ill. az amyloid plakkok lokalizációját a PrP^{SC} harmadlagos szerkezete határozza meg.

Foglalkozik elsősorban a Creutzfeldt–Jacob-kór (CJD) familiáris, sporadikus, iatrogén formáival. Ismert, hogy a sporadikus forma adja a CD esetek 85%-át, és nem specifikus mutációk következménye. A maradékot lényegében a familiáris, meghatározott PrP-kodonok mutációi eredményezik. Az iatrogén formák közül a legjelentősebbek a rekombináns agyi hormonok megjelenését megelőzően a növekedési hormon adásával (120 eset), a dura mater transplantatióval (> 70 eset) kapcsolatos esetek voltak. A bovin spongiform encephalopathia (BSE) eredetű humán vCJD esetekre kitérve megállapítja, hogy a mintegy 100 eset elemzése nem állapított meg kirívó diétás eltérést az átlagpopulációval szemben, nem megmagyarázott a tizenévesek, fiatal felnőttek fokozott érzékenysége. A legjobb bizonyítéknak a BSE-eredetre azt tartja, hogy marha PrP-gént hordozó transzgénikus egerek jól fertőzhetők BSE-prionnal. Egyébként a kuruhoz hasonlítva a BSE terjedését „ipari kannibalizmusnak" nevezi. Rátér arra is, hogy a PrPC-gén polimorfizmusa védelmet is jelenthet, például a japánok 12%-ánál a gén 219-es kodonja lizint kódol, s ez meggátolja a PrP^C konverzióját PrP^{SC}-vé.

Viszonylag nem magas a prionbetegségek előfordulási gyakorisága. Az USA-ban, 2000-ben kb. 275 milliós populációt figyelembe véve mindössze 400 esetet regisztráltak, ami < 1 mortalitást jelent. Ezzel szemben az Alzheimer-kór 4 millió esetet, Parkinson-kór 1 millió esetet jelent, de 40 000 frontotemporalis dementiát, 20 000 amyotrophiás lateralsclerosist vagy 30 000 Huntington-kóros esetet regisztráltak. Ezek 90%-a sporadikus, kb. 10%-uk familiáris jellegű. Bár ezen kórképekben is aberráns proteinek keletkeznek, de ezek nem fertőzőek.

Alzheimer-kórban a mutációk az amyloid praecursor protein génben, a presenilin 1, vagy presenilin 2 génben, frontotemporalis dementiában a *tau* génben található pontmutációk. Parkinson-kórban is – akár sporadikus, akár familiáris – az agyban proteindepozíciók keletkeznek. A familiáris formában autoszomális öröklődésű domináns az α-synuclein gén mutációja, a gyermekkori formában az ubiquitinprotein ligáz génben *(parkin)* vannak mutációk. Úgy vélik, a parkinnak fontos szerepe van egyes neuralis proteinek degradálásában s így eltávolításában. Huntington-kórban és spinocerebellaris ataxiában a kórok a kiterjedt poliglutamin-ismétlődésekben kereshető. Ezek modellezésében ismét nagy jelentőségűek a transzgénikus egerek.

Ezt követően *Prusiner* foglalkozik az egyáltalán nem kielégítő diagnosztikus lehetőségekkel.

Miután az iparosodott országokban az életkor meghosszabbodása várható, drámai helyzetet teremthetnek a megnövekedett számú neurodegeneratív kórképek. Prevenciós-terápiás kísérletek inkább csak a prionbetegségekkel kapcsolatban vannak. Sejtkulturákon a prion eliminálható ún. dendrimer vegyületekkel kísérleti állatokban akkor, ha a fertőzéssel csaknem egyidejűleg adják.

Más neurodegeneratív kórképekkel kapcsolatban inkább csak spekulatív elképzelések vannak az APP-gén mutációjával kialakított transzgénikus egerekben (Alzheimer-kór) a kóros peptid elleni vakcináció vagy a specifikus ellenanyag bevitele csökkentette a plakk-képződést.

Nem tudjuk, hogy az aberráns protein képződése mint kórok menynyire széleskörű; nem kizárt, hogy az autoimmun betegségek jelentős részében is a kiindulás valamilyen aberráns protein.

Az előadás közlemény formáját *Prusiner* 119 irodalmi citátummal zárja.

Kétyi Iván dr.

Wernicke-encephalopathia-szerű tünetekkel jelentkező cytomegalovírus (CMV) ventriculoencephalitis. Torgovnick, J. és mtsai (Department of Neurology, St. Vincent's Hospital and Medical Center, New York, USA): Neurology, 2000, *55*, 1910.

A CMV gyakori opportunista kórokozó AIDS-es betegekben: kb. 1/3-ukban mutatható ki a vírus az autopsia során, de a klinikai diagnózis ennél jóval ritkább. A CMV által okozott ventriculoencephalitis általában súlyos, gyorsan progrediáló kórkép, melyet delírium, agyidegtünetek, nystagmus jellemez. A prognózis nagyon rossz, a korai felismerés javíthatja a beteg esélyeit. A kórkép diagnózisát a CMV DNS-ének liquorból, polimeráz láncreakcióval (PCR) történő kimutatása adja, mely 95%-os szenzitivitású és 99%-os specificitású. A betegség kezelésére jelenleg nem áll rendelkezésünkre igazán hatékony antivirális szer, a leghatékonyabb gyógyszerek a ganciclovir és a foscarnet. Több tanulmány szerint a foscarnet jobban átjut a vér-agy gáton, mint a ganciclovir, és *in vitro* gátolni képes a CMV replikációját. Kísérletek folynak cidofovirral, mely egy citozin nukleotid analóg. Hátránya viszont nephrotoxicitása, de probenicid adásával és megfelelő hydrálással és a proteinuria rendszeres ellenőrzésével ez minimalizálható. Keveset tudunk központi idegrendszeri penetrációjáról.

A Wernicke–Korsakoff-syndromát az 1950-es években írták le. A kórkép tiamin hiányában alakul ki, kapillárisproliferáció, petechiás vérzések és pangás jellemzi a corpus mamillárékban és a hypothalamusban. Leggyakrabban krónikus alkoholizmusban, ritkábban tápláltsági hiányállapotokban (malignus betegségek, anorexia nervosa) alakul ki. Tünetei nystagmus, ataxia, ophthalmoplegia, memóriakárosodás konfabulációval, agyidegtünetek.

A közleményben 8, AIDS-ben szenvedő beteg kórtörténetét ismertetik a szerzők, akiknek CMV-ventriculoencephalitise Wernicke-Korsakoff-syndromához hasonló tünetekkel zajlott. A betegeket az alábbi panaszok miatt vették fel: gyengeség, fejfájás, hányás, memóriazavar, láz, letargia. A fő neurológiai kórjelek: nystagmus, ophthalmoplegia és egyéb agyidegtünetek, ataxia, paresis, dezorientáció, memóriakárosodás konfabulációval voltak. Képalkotó vizsgálatot (CT, MRI) minden betegnél végeztek: 3 esetben volt mérsékelten tágabb kamrarendszer, 4 esetben az MRI periventricularis fehérállományi kontrasztanyag-halmozást mutatott, 1 betegnél volt a basalis ganglionok és a centrum semiovale területén a T2 felvételeken fokozott jelintenzitás. A liquorlelet nem volt specifikus, emelkedett fehérjeszintet és változó mértékű és összetételű pleocytosist mutatott. A diagnózist 5 betegnél csak az autopsia során igazolták, 2 betegnél PCR-val és 1 betegnél a kezelésre adott klinikai válasz alapján. A betegeket ganciclovirrel (3 eset), foscarnettel (1 eset), e kettő kombinációjával (3 eset), és (téves diagnózis miatt) antituberculoticummal kezelték. A kezelésre csak mind-

össze 1 beteg állapota javult, a többi állapota tovább romlott, vagy legjobb esetben stabilizálódott.

Összefoglalva: a CMV-ventriculoencephalitis nemritkán Wernicke–Korsakoff-syndromához hasonló tünetekkel zajlik, mint azt a közleményben bemutatott 8 eset leírása is mutatja. A CMV által okozott betegségre főként immunkárosodott egyéneknél számíthatunk. Így különösen HIV pozitív betegeknél, ahol Wernicke–Korsakoff-syndroma tüneteit észleljük, adjunk tiamint, de gondoljunk CMV-ventriculoencephalitis lehetőségére is: készüljön képalkotó vizsgálat, végezzünk lumbalpunctiót és a liquorból végeztessük el a PCR-t a CMV nukleinsavának kimutatására. Az időben megkezdett antivirális kezelés javíthatja a beteg esélyeit.

Mód Gabriella dr.

Onkológia

Korai colorectalis carcinomák molecularis stádiummeghatározása sentinel nyirokcsomók alapján: multicentrikus II. fázisú vizsgálat. Bilchik, A. J. és mtsai (John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, CA; Michigan State University, Flint, MI; Century City Hospital, Los Angeles, CA): J. Clin. Oncol. 2001, *19*, 1128.

A nyirokcsomóáttétektől mentes vastagbélrákos betegek kb. 30%-ában alakult ki szisztémás szóródás. Ennek hátterében a nyirokcsomó negativitás téves megítélése is állhat. A szerzők 40 vastagbélrákos betegnél vitális kék festék subserosalis és peritumoralis beadásával végeztek nyirokút-térképezést. Betegenként 1–3 őrszemnyirokcsomót jelöltek meg öltésekkel, ezekből a nyirokcsomókból fagyasztásos metszeteket készítettek, majd formalinfixálás és paraffinba ágyazás után hagyományos hematoxilin-eozin (HE) festett metszeteken és cytokeratin kimutatására szolgáló immunhisztokémiai reakcióval vizsgálták a nyirokcsomókat. A –80 °C-on tárolt fagyasztott anyagon, RNS kivonása után, RT-PCR-t végeztek 3 markerrel (b-HCG, c-Met, uMAGE); legalább 2 marker pozitivitása alapján minősítették a nyirokcsomót érintettnek.

Az őrszemnyirokcsomók azonosítása átlagosan 5–10 perccel hosszabbította meg a műtéteket. Minden betegnél találtak legalább 1 őrszemnyirokcsomót, és nem volt olyan negatív sentinel-nyirokcsomójú beteg, akinél nem sentinel-nyirokcsomóban metastasis lett volna. Három betegnél aberráns elhelyezkedésű őrszemnyirokcsomót találtak, ami a műtét kiterjesztését befolyásolta. HE-festéssel 10 beteg minősült nyirokcsomó pozitívnak (ezek egyike a későbbiekben RT-PCR negatív volt); ezen felül további 4 beteg az immunhisztokémiai reakció alapján minősült pozitívnak (ezek közül is egy RT-PCR negatív volt).

Az RT-PCR-t 9 colorectalis carcinomás sejtvonalon is kipróbálták. Ezek legalább az egyik markerrel reagáltak, de csak 56, 44, és 67%-uk volt β-HCG, c-Met, illetve uMAGE pozitív. 38 esetben a primer tumoron is elvégezték az RT-PCR-t és 33 tumor (87%) minősült pozitívnak. (A markerek, amint arra a nyirokcsomó-metastasisok esetén is gondolni lehetett már, nem minden tumorsejtben adnak tehát pozitivitást.) A HE és cytokeratin negatív sentinel-nyirokcsomójú betegek közül 12 legalább két markerrel pozitív reakciót mutatott. Mind a primer tumorok, mind pedig az őrszemnyirokcsomók pozitivitása korrelált a tumor mélységi terjedésével; minél nagyobb volt a tumor T-kategóriája, annál nagyobb arányban volt 2 vagy több RT-PCR marker pozitív.

A vastagbélrákok nyirokút-térképezése váratlan lokalizációjú sentinel-nyirokcsomókat tárhat fel, ami alapján a resectio mértéke módosulhat (kiterjesztettebb műtét válhat szükségessé). Az őrszemnyirokcsomók elmélyültebb patológiai vizsgálata micrometastasisokat nagyobb arányban tárhat fel, és annak ellenére, hogy ezen micrometastasisok hatása a túlélésre ez ideig bizonytalan, az így feltárt nyirokcsomó-érintettség mégis fontos lehet a jövőben azon betegek kiválasztásában, akik az adjuváns kemoterápiából profitálhatnak.

Cserni Gábor dr.

Ortopédia

Ortopédia. (Újkeletű eredmények). Moran, C. G., Tourret, L. J. (Dept. of Trauma and Orthopaedics. University Hospital, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2HH, Anglia) BMJ, 2001, *322*, 902-905.

Autológ chondrocyta-transplantatio. Az ízületi porc sérülékeny és regenerációs potenciálja rossz. A porckárosodás gyógyítása nagy problémát jelent, ennek egyik új lehetősége az autológ chondrocyta-transplantatio. A módszer lényege, hogy kis mennyiségű autológ porcot nyernek, melyből a chondrocytákat extrahálják, majd ezeket sejtkultúrában szaporítják. A sejtszám 15-szörösére növelhető 4 hét alatt. E sejteket ezután reimplantálják a porcdefektusba, kitöltve ezzel a porchiányos területet, majd az ép porcszélhez rögzített periosteumlebennyel fedik. Az USA-ban ma már több, mint 1000 műtétről van információ, a leghosszabb követési idő 9 éves. Az eredmények biztatóak, és ha további tanulmányok megerősítik a módszer használhatóságát, akkor az nagyon fontos lépés lesz az arthrosis prevenciójában és gyógyításában.

Hosszú csöves csontok törésének flexibilis velőűrsínezése. A gyermekkori femurtöréseket tradicionálisan 4–12 hetes húzókezeléssel vagy gipszrögzítéssel kezelik. Európában speciális flexibilis velőűrszeget fejlesztettek ki, ami korai mobilizációt tesz lehetővé. A szeg speciális ötvözetből készül, mely elég vékony ahhoz, hogy könnyen felvezethető a gyermeki femur velőüregébe, itt alakját megtartja, és elég erős ahhoz, hogy stabil fixatiót biztosítson. A szeget percutan 5 mm-es nyílásból vezetik be. A műtéttel csökken a hospitalizációs idő, a gyermekek 15–20 nap múlva iskolába mehetnek, a sérült végtag korábban válik terhelhetővé, és kevesebb a komplikáció. Újabban az indikációt kiterjesztették a tibia és az alkar instabil töréseinek kezelésére. A műtéttel a kozmetikai eredmény jobb, a szegek eltávolítása könnyű, emiatt rövidebb az anaesthesia ideje.

Botulinustoxin a spasticus bénulás kezelésére. Az infantilis cerebralparesis 1000 újszülöttből 23 gyermeket érint. E gyermekek 70–80%-ában súlyos izomspasticitás áll fenn, mely ízületi contracturákhoz vezet. Botulinustoxin alkalmazása a fizioterápiás és sebészi kezelés részeként újabban került bevezetésre. A botulinustoxint clostridium botulinumból nyerik. E neurotoxin nagy affinitással és specificitással kötődik a cholinerg neuronok praesynapticus membránjához, és megakadályozza az acetil-kolin felszabadulását a synapticus résben. A toxin injiciálása az izomban – dózisfüggően – kémiai denervációt eredményez. Új idegvégződések kifejlődése által a folyamat reverzíbilis, de a klinikai hatás 12 hétig is eltarthat. A betegek ambulanter kezelhetők, mellékhatás ritka, az injekciók száma az érintett izomcsoportok számától és az adott választól függ.

A botulinus-A-toxin használata csökkenti az izommerevséget és az izmok alkalmasabbá válnak a nyújtásra.

Fém-fém csípőprotézis. Időskorban a súlyos coxarthrosist protézisbeültetéssel kezelik. A leggyakrabban használt protézisek fém femoralis szárból és műanyag acetabularis komponensből állnak. A protézisek legnagyobb problémája a lazulás, ami fájdalommal és csontvesztéssel jár, és a kilazult protézis revíziója komplex beavatkozást igényel. A problémát a műanyag vápából a kopás során leváló particulumok okozzák. A leváló műanyag particulumokat a macrophagok kebelezik be. Ennek gyulladásos reakció a következménye, amit az idegen test okozta óriássejtek produkálnak. A kémiai mediátorok ezután aktiválják az osteoclastokat, amik felszívják a csontot a protézis körül, ami végül a protézis lazulásához vezet. Ezen okok vezettek új típusú protézisek kifejlesztéséhez, mint pl. a kerámia és a fém-fém protézis. Európában 1988 óta alkalmaznak komputerizált technikával kivitelezett precíz ízfelszínkialakítású fém-fém protéziseket, és ma már több, mint 100 000 protézis beültetésével vannak tapasztalatok. E protéziseknél a leváló kopási termékek mennyisége 60-szor kevesebb, mint a fém-műanyag protéziseknél, és maguk a fémparticulumok sokkal kisebb idegentest-reakciót okoznak, mint a műanyag particulumok.

Génterápia a fractura gyógyításában. A csonttörés gyógyulása komplex kaszkádfolyamat. A molekuláris biológia fejlődése gyarapította ismereteinket a gyógyulási kaszkádért felelős kémiai mediátorokról. E mediátorok manipulálásával a fractura gyógyulása elősegíthető. A bone morphogenic protein és a β-transforming növekedési faktor gyorsítja a csont gyógyulását. Az előbbi szabályozza a kemotaxist, a mitosist és a differenciálódást, és alapvető szerepe van a fracturagyógyulás megindulásában. Az utóbbi 100-szor nagyobb koncentrációban van a csontban, mint egyéb szövetekben, és az osteoblastokon receptorai magas koncentrációban vannak jelen. E növekedési faktorok használata stimulálhatja a fractura gyógyulását, és minimalizálja álízület kialakulásának valószínűségét. A génterápia kifejlesztése lehetővé teszi a növekedési faktor génjének átvitelét egy recipiens sejtbe viralis vagy nem viralis vektor használatával. A recipiens sejt ezután termelni fogja a növekedési faktort a fractura helyén és a koncentráció hosszú ideig fenntartható. E technikát vizsgálták kis- és nagyméretű állatban kísérletesen, és a fractura gyógyulásának felgyorsulását észlelték. A módszerrel lehetővé válhat izom készítése vascularis nyéllel az adott csonthoz alakított formában. Az új vascularizált csont ezután átültethető csontdefektus kitöltésére. Ezen molekuláris biológián és szövetkészítésen alapuló új fejlődési irány forradalmat jelenthet a rekonstrukciós sebészetben.

Mike György dr.

Orvostörténelem

Brahms betegsége és halála, avagy: a szabad, de magányos zeneszerző. Tim, L. (Heitbrack 9, D-29579 Emmendorf) Dt. Ärztebl., 1998, *95*, 1087-88.

[Az aneszteziológus orvos írása 2 oldalnyi, de a referáló megkérte a szerzőtől az in extenso 50 oldalt kitevő, eredeti előadást, amiből az OH olvasói számára részletek ismertetésére vállalkozik.]

Johann Brahms 24 éves hamburgi nagybőgős és 41 éves felesége, Johanna második, 1833. május 7-én született gyermeke a Johannes nevet kapta és melléje korán megmutatkozó zenei tehetségét. Tízéves korában zongoratanárának, Cosselnek köszönhetően környezetét magával ragadó zongorajátéka miatt egy ügynök magával vitte volna Amerikába, de ezt Cossel szerencsére megakadályozta azáltal, hogy a város legjobb zongoratanárához beajánlva, az további tanítását díjmentesen vállalta.

B. korán hozzájárult családja megélhetéséhez. Sok könyvet vásárolt és olvasott, s közben folytonosan zenélt, tánclokálokban (is). Valahol a matrózkocsmákban találkozott Reményivel és zenekarával. Majd 2 évesen beállít, hóna alatt zongoraszonátáival Düsseldorfban a Schumann-családhoz, ahol a családfő azonnal felismeri nagy zenei tehetségét, Clara asszonynak ugyancsak megtetszhetett a rámenős fiatalember. Schumannéknál fog lakni ezután. Ott találkozik korának nagy hegedűvirtuózával *(Ref.: köpcsényi – ma: Kittsee – születésű), Joseph Joachimmal,* akihez élethosszan tartó barátság fogja fűzni. Itt írta a Joachimnak dedikált, „F. a. e.-szonátát"; Frei aber einsam rövidítése, magyarul: szabad de magányos: mindkettőjük jelszava ezután.

1854. febr. 24-én Schumann a Rajnába veti magát az „angyalok és az ördög folyton üldöző hangja elől menekülve", ami után haláláig a tébolyda lakója marad. *[Ref.: Hasonló módon és okból, mint Nietzsche].*

1862-ben 28 évesen Bécsben éri a nagy csalódás: szülővárosa nem őt választotta karmesternek. Bécsben telepedik le, s nem is hagyja el többé a császárvárost, kivéve koncertek vagy a nyári pihenő hetek idejére.

Nemsokára még erősebben érinti családjának felbomlása; apja elvált, majd anyja hal meg agyvérzésben.

1879-ben Boroszlóba megy díszdoktori címét átvenni, ahová magával viszi az „akadémiai ünnepi nyitány"-t, és ezután haláláig viselendő körszakállát. Előtte, cambridge-i címének átvételére a hajóúttól való félelme miatt nem került sor, mely ezért *in esse* helyett *in posse* maradt.

1881. nov. 8-án 2. zongoraversenyének budapesti ősbemutatóján személyesen játszotta a zeneirodalom addigi leghosszabb zongora-párt-ját, *(Ref.: a karmesteri dobogón pedig Erkel negyedik fia, Sándor állt.]*

Leszámítva útjába kerülő, vagy mások által oda gördített akadályokat, Brahms életét sikerek és anyagi jólét jellemezte. *[Ref.: Amihez ugyancsak hozzájárult a Magyar táncok osztatlan sikere.]*

Brahms és a nők sokszor tárgyalt fejezet volt mindig, habár maga B. világos szavakkal nyilatkozik Agathe von Siebold-nak, aki jegyese volt: „Szeretlek! Látni akarlak újból! De béklyót viselni, azt nem tudok." További részletektől eltekinthetünk; de, marad a kérdés: ... vajon, egy polgári nas'asszony tud-e többet adni, mint egy prostituált? – mindenesetre messze több az, amit elvehet. Ezt a kérdést lehet ugyan kerülgetni, de elkerülni nemigen lehetséges. Egy valóban okos asszony mondotta nekem Brahms-al kapcsolatosan: „Mi mindent megspórolt magának és feleségének!" – így, a szerző.

[Ref.: Mindazonáltal, az apjánál 17 évvel idősebb anyjához, valamint a nálánál 14 évvel idősebb Clara-hoz való kötődése, az apához hasonlóan, csak érett asszony utáni vonzódást valószínűsít, ami jó polgári házak „eladó" leányait esélytelenségre kárhoztatott.]

Brahms és Billroth ugyancsak érdekes fejezete a zeneirodalomnak: két északnémet talált itt egymásra, Bécsben. Billroth-hoz (1829. ápr. 26. Bergen/Rügen – 1894. febr. 6. Abbázia), a híres sebészhez és nagy zenei műveltségű mecénáshoz, *[Ref.: aki akár még nagyobb zenész lehetett volna, mint amilyen nagy orvos volt!]* ennek haláláig tartó, meghitt barátság fűzte. Brahms Billroth-nak ajánlotta több művét, például a-moll vonósnégyesét; ezzel kapcsolatosan írta Billroth utrechti barátjának, Engelmann profnak: „Félek, hogy a dedikáció nevünkre tovább fog emlékeztetni,

mint legjobb tetteink. Számunkra nem hízelgő, mégis szép az emberiségre, hogy találó érzékkel komolyabban veszi a művészetet, mint a tudományt."

Billroth halála nagyon megrázta; majd Bülow következett, aki Brahms zenéjének Németországban való közismertté tételében játszott fontos szerepet; 1896-ban eltávozott a nálánál 14 évvel idősebb Clara is, akihez tudvalévőleg legbensőbb kapcsolatok fűzték. Nemsokára Brahms következik.

63 éves koráig állította, hogy soha beteg nem volt; volt azonban kisgyermekkorában kanyarója, ami hangjának maradandó károsodásával járt. 10 éves korában lovas kocsi gázolta el, utána 6 hétig nyomta az ágyat. 1880-ban akut otitiszét kezelték. 50 éves kora óta fokozatos testsúlygyarapodás társult alacsonyabb termetéhez; erős szivarozó, de mindezek mellett naponta sétál-gyalogol, s gyakran hegyi túrákra is vállalkozik.

Kora ifjúsága óta rövidlátó, de szemüveget csak akkor visel, ha feltétlen szükséges; az utcán csak körvonalakat lát. „Arcot soha nem látok jól, és ezért rosszul tudom megjegyezni" – mondotta. Meleg, alt hangot könnyebben.

Messzemenően nonkonformista volt, nyakkendőt nem szeretett viselni, inkább gallér nélküli inget és rövidnadrágot. Minden délben felkereste törzskocsmáját; szerette a gulyást, a jó bort, a cigánymuzsikát, amihez persze kávé és szivar járt. Sétálni a Praterben szeretett.

1896-ban egyik zenész barátjának úgy tűnt, hogy B soványabb lett, mire a replika: „Badarság! Ugyanolyan kövér vagyok, ugyanolyan ruhát viselek, mint eddig, maga csak képzelődik." Nemsokára ezüstlakodalomra hivatalos ahhoz a dr. Fellingerhez, aki vezérigazgató volt Siemensnél és gondoskodott a villanyvilágítás bevezetéséről B albérleti lakásában is. Fellinger fényesen kivilágított házában már nagyon feltűnt a barátoknak sárgásszürke arcszíne. Majd ajánlották, nézesse meg magát orvossal, mire B: „Nem vagyok hypochonder, nem figyelem magamat, senki sem mondotta, hogy megváltoztam volna, tudja ... nem szeretem, ha orvosokkal van bajom; az a néhány év, ami az embernek még hátra van ... s orvoshoz (!) menni!" – ami végülis nem volt elkerülhető, s ekkor Schrötter pof. nagy és kemény tapintatú májat talált.

Kárpáthy Lajos júliusban látta Bad Ischlben: „levert volt és sárga bőrszíne aggasztotta" – s egy tragédia kezdetét vélte megpillantani. Brahms erősen lefogyott, régi ismerőseire ijesztő benyomást tett, majd októberben azt mondotta: „Bizonyára nagy bajom lehet, habár az orvosok nem találnak semmit, de engem zavar, hogy erőm egyre fogy. Farkasétvágyam van, de étel-ital nem fog rajtam ... alig alszom, viszketegségem állandó."

Amit pedig a barátok láttak: az emberi pusztulás feltartóztathatatlan, kísérleties képe, kiegészítve környezete állandó hitegetésével, amiben B. maga is szerepet vállalt. Háziasszonya pl. titokban bevetetett B. ruháiból, amivel elhitette lakójával, hogy testsúlya kezdett gyarapodni.

1897. januárban másodszor vetik fel egy műtét lehetőségét – amíg még nem késő! jelszóval –, amivel minden bizonnyal halálát siettették volna.

Egyre fogyó ereje miatt fel kell adnia addigi, rendszeres és mindennapi sétáit. Az őt utoljára gondozó orvos feljegyzése „egyre fokozódó sárgaság, ételundor és fokozódó vizenyők" ellenére csak a március 25-én fellépő bélvérzés miatt kerül ágyba, miután orvosa elhitette véle, hogy fokozódó gyengülése vezeti be a gyógyulásba való átmenetet. Apathiás, de nem esik májcomába, mindvégig magánál maradt.

Bonclelet hiányában ma a diagnózis bizonyára így hangozhat: elzáródásos icterus, valószínűleg pankreascarcinoma miatt, ascitesszel, májmetastasissal, és praeterminalis bélvérzéssel.

Utolsó éjszakáján orvosán kívül háziasszonya volt mellette, akinél 1872 óta albérletben lakott. Éjfélkor nyugtalan lett és fájdalmai miatt morphiumot kapott. Hajnali 4 óra körül újból nyugtalan, ekkor 1 pohár rajnamenti vörösbort adtak, amit kivott és „ah, de jól esett"-tel nyugtázott. Ezután elcsendesedett, majd reggel fél 9-kor Frau Truxa a beteg ágyához amikor az alvónak hitt Brahms kinyitotta szemét, s némán, szomorúan nézte őt. Akkor mélyen beesett arcán könnycseppek gördültek alá, majd egy mély lélegzetet véve, örökre eltávozott.

A naptár 1897. április 3-át mutatott.

[Ref.: (sive Addendum) Akárcsak Mahler és Rachmanyinov, Brahms is egész életében honvággyal küszködött. Mahler maga mondotta: „Mein ganzes Leben war ein grosses Heimweh" – „Egész életem egy nagy honvágy volt."]

Szergej Rachmanyinov pedig, aki 1920-ban örökre elhagyta Oroszországot, így összegezett rezignáltan: „Lorsque j'ai quitté ma patrie, je me suis perdu moi-mìme" – azaz: „amikor elhagytam szülőföldemet elveszítettem saját magam". A rákövetkező 10 évben nem volt képes alkotni.

Brahms szülővárosa utáni honvágya mostohaanyjához 1873-ban írott levelében: „Még mindig vágyódom Hamburg után, és legszebb, ha ugyanakkor legszomorúbb óráim is, amikor esténként egyedül ülök és visszagondolok".

Nos, e honvágy talán 2. zongoraversenyéből érződik ki legerősebben: a zenekar borongós hangvétellel kezd, ami ellen felcsendül a zongorán maga Brahms tiltakozása; de hiába, a honvágy melankóliája kerekedik felül, ami a 2. tételben éri el tetőpontját. (Mindez Karajan hangsúlyozottan epikus, s Anda Géza hasonló értelmezésű interpretációjában nyer páratlan kifejezési formát. Lásd CD: Resonance, 431 162-2.)

„Nem az olvasott könyvek száma a mérvadó, hanem az, amit egy könyvből kiolvasunk és a saját létünkhöz kapcsolunk, sőt, mi több, amit egy könyvbe a saját létünkből beleolvasunk" – írja a cseh Milan Machovec (in: Die Rückkehr zur Weissheit. Kreuz Verl. 1988, 54. old.)

Ez pedig még fokozottabban érvényes a zenére.

Brahms a bécsi központi Temetőben nyugszik, Beethoven és Schubert szomszédságában.]

Szőcs Károly dr.

Patológia

Az ínhüvely óriássejtes tumora (lokalizált nodularis tenosynovitis): 71 eset klinikopatológiai jellemzői. Monaghan, H. és mtsai (Department of Pathology, Edinburgh University Medical School, Edinburgh, Anglia): J. Clin. Patol. 2001, *54*, 404.

Az ínhüvely óriássejtes tumora a kéz leggyakoribb, kimetszés után recidívára hajlamos daganata. A szerzők 1990 és 1997 között intézményükben diagnosztizált esetek elemzésével a recidívahajlamot megjósló tényezőket igyekeztek azonosítani.

Az ellátott populáció alapján a daganat becsült incidenciáját 2‰-nek tartják. A férfi/nő arány 27/44 volt, a betegek életkora 6 és 71 év között mozgott (modulus a 4. évtizedben, átlagos életkor 46,3 év). A követés 1–8 éves volt. Az esetek java része (66) a kézen jelentkezett, emellett lábon (3) és térd körül (2) manifesztálódott még a tumor. Az elváltozás mérete 0,5 és 4,5 cm között volt (átlag 1,75 cm). A tumorokat lokális excisióval, legalább 1 mm-es tokon

túli szegéllyel távolították el; 3 recidívát észleltek 1 évvel a kimetszést követően. A recidívák reexcisiója után ismételt recidíva nem fordult elő. Minden tumor jól körülírt, lobulált vagy multinodularis volt, változó vastagságú kötőszövetes tokkal. Hyalinisatio (alkalmanként osteoidot utánozó jellegű) és hemosziderindepositio szinte minden esetben fennállt. A tumorokban négyes sejtpopuláció mutatkozott: macrophagszerű mononuclearis sejteket (hab alakú vagy hasadt kávébabszerű, esetleg orsó alakú mag; kicsi vagy hiányzó nucleolus; gyakorlatilag észlelhetetlen cytoplasma; többnyire egyenletes, ritkán invazív lobularis rákot utánzó egysoros eloszlás), epitheloid histiocytaszerű sejteket (kerek sejtmagok, néha kettő is; prominens nucleolus; bőséges eosinophil cytoplasma), osteoclast típusú óriássejteket és xanthomatosus sejteket azonosítottak bennük. Alkalmanként Touton-féle óriássejteket és a széleken nagyobb számban lymphocytákat is megfigyeltek. A mitózisok száma 1 és 21 között mozgott 10 nagy nagyítású látótérben (átlagosan 5). Nagyszámú apoptoticus testet is találtak minden esetben.

A szerzők ismertetik a tumor differenciáldiagnosztikáját is; a daganatot a lágyrészek és a csont óriássejtes tumorától (utóbbiakban necrosis, metaplasticus csontképzés, aneurysmás csontcystára emlékeztető területek vannak, főleg a háton, vállak és a comb táján alakulnak ki), ínhüvelyfibromától és extrasceletalis osteosarcomától (utóbbiban anaplasia, atípusos osztódások, malignus orsósejtes stroma, csontképződés van) kell elkülöníteni.

A recidív esetek semmilyen vonatkozásban sem emelkedtek ki a többi eset közül. A tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy az ínhüvely óriássejtes daganataiban magas mitózisráta és apoptosisráta is előfordulhat, szemben az irodalmi adatokkal, de ezek nem függenek össze a tumorok viselkedésével. A recidívák alacsony gyakoriságát a szerzők elsősorban azzal magyarázzák, hogy nem enucleatióval, hanem minimális ép szegéllyel távolították el a tumorokat, és azok mind a lokalizált és nem a diffúz típushoz tartoztak.

Cserni Gábor dr.

MSH2 és MLH1 immunhisztokémiai kimutatása: a mismatch repair deficientia vizsgálatára alkalmas módszer vastagbélrákokban. Stone, J. G. és mtsai (Institute of Cancer Genetics, Sutton, Surrey, Anglia): J. Clin. Pathol., 2001, *54*, 484.

A mismatch repair (MMR) génekben mutációt szenvedett vastagbélrákokban gyakori az egyszerű repetitív szekvenciák replikációs hibája, microsatellita instabilitás (MSI) áll fenn. Az MMR gének mutációi többnyire szomatikusak, bár vannak csírasejt eredetű mutációk is. Gyakran az MSH2 és MLH1 érintett.

A szerzők ezen géntermékek ellen, kereskedelemben hozzáférhető ellenanyagokat próbáltak ki 23 MSI és 23 microsatellita stabil (MSS) vastagbélrák paraffinba ágyazott metszetein. Az MSI-t fluoreszcens PCR-ral igazolták 11 locus, köztük a BAT26 vizsgálatával. A MSS rákok mindegyike pozitív immunhisztokémiai reakciót adott mindkét ellenanyaggal, míg a 23 MSI vastagbélrák közül 22 vagy a hMSH2 (5) vagy a hMLH1 (17) ellenanyaggal nem adott pozitivitást. Az immunhisztokémiai reakciók magas prediktív értéke és specificitása lehetőséget ad a hMSH2 és hMLH1 dysfunctio okozta MDI esetek kiszűrésére. Mivel kis arányban az MSI vastagbélrákok kialakulásáért más gének (MSH6, PMS1, PMS2) felelősek, ezen ellenanyagok is szerepet kaphatnak az MSI rákok szűrésében.

[Ref.: Az MSI daganatok esetén nagyobb haszon várható a kemoterápiás kezelésektől; megállapították ugyanis, hogy az MSI vastagbélrákos betegek 5 éves túlélése jobban javul 5FU-Leukovorin kezelésre, mint az MSS daganatosaké.]

Cserni Gábor dr.

Sebaceus metaplasia emlő intraductalis papillomájában. Jiao, Y. F. és mtsai (Iwate Medical University, Morioka, Japán): Virchows Arch., 2001, *438*, 505.

A szerzők elsőként írják le a sebaceus (faggyúmirigy irányú) differenciációt benignus emlőszövetben. A 70 éves nőnél véres emlőváladékozás miatt excisio történt, amely során egy cysticusan tágult tejkivezető csatornában egy 4 cm legnagyobb kiterjedésű terimét találtak. Az eltávolított képlet intraductalis papillomának felelt meg, malignitásra utaló szöveti jelet nem mutatott. A papilloma állományában néhány fészekben, illetve lobularis elrendeződésben világos sejtek mutatkoztak, amelyek a bőr faggyúmirigyeire emlékeztettek. Környezetükben eosinophil cytoplasmájú laphámsejteket azonosítottak. Egyes sejtekben keratohyalinszemcséket is kimutattak. A tumor nem mutatott összefüggést sem a felszínes bőrrel, sem pedig a Montgomery-mirigyekkel.

A világos sejtek alciánkékkel nem festődtek és PAS negatívak voltak, továbbá GCDFP-15 (apocrin differenciációra jellemző marker) ellenanyaggal sem adtak pozitív reakciót. Ugyanakkor a világos holocrin jellegű sejtek EMA (epithelialis membránantigén) pozitivitást mutattak és emellett (a myoepitheliummal, a laphámsejtekkel együtt) cytokeratin 14 pozitivitásukat is észlelték. A fotódokumentáció is meggyőzően érvel a sebaceus differenciáció mellett, amelyet ez ideig csak 5 malignus eset (emlőrák) kapcsán említenek a nemzetközi irodalomban. Az ismertetett példa az emlőhám újabb metaplasticus reakciójáról ad számot.

Cserni Gábor dr.

Szokatlanul agresszív endometriosis p53 expressziója. Ismail, S. M. és mtsai (University of Wales College of Medicine, Cardiff, Anglia): J. Clin. Pathol., 2001, *54*, 396.

A szerzők egy 43 éves nő esetét ismertetik, akinél dysmenorrhoea miatt hysterectomiát és kétoldali oophorectomiát végeztek, miután a diagnosztikus laparoszkópia egy 8 cm-es cysticus képletet azonosított a jobb petefészekben. A szövettani vizsgálat kétoldali ovarialis endometriosist igazolt.

Az elkövetkező években a betegnél többször tumorszerű hüvelyi endometriosis gócok jelentkeztek az excisiók és kauterizáció ellenére. Fél éves danazolkezelést követően, néhány hónap múlva mechanikus ileus miatt Hartmann-műtétet kellett végezni; ennek során a rectosigmoidalis határon elhelyezkedő terimét találtak, amely a medencefalat, a hüvelyt és az uretereket is infiltrálta. A terimét resecálták és a szövettan a colon endometriosisát igazolta. Kéthónapos nafarelinkezelés következett, amelyet ismételt vaginalis recidíva követett, ami miatt kismedencei sugárkezelés mellett döntöttek, az esetlegesen bennmaradt ovariumszöveteket is elpusztítsák. Egy évvel később a vaginalis és az adbominalis hegben elhelyezkedő kiújulást észleltek, amelyekhez kismedencei recidíva is társult. Az előbbieket kimetszették, az utóbbiból biopsiát vettek; még mindig endometriosisról volt szó. Az FSH- és oestradiolszintek a kétoldali oophorectomia és sugárkezelés ellenére praemenopausás tartományban voltak; ismételt nafarelinkezelésre lecsökkentek. Ezt követően még egy alkalommal műtétre került sor, amikor eltávolították a hydronephrosisos jobb vesét, egy 60 cm-es endometrio-

sisos vékonybélszakaszt, további hüvelyi gócokat és a húgyhólyag falának egy részét, melyet ugyancsak érintett a folyamat. Mivel a tumorosus elváltozás a jobb csípőerekkel összekapaszkodott, ezért a resectio ezen a területen csak részleges volt. A betegnél posztoperatív thromboticus szövődmény lépett fel, de antikoaguláns és nafarelinkezelés mellett 18 hónapon keresztül tünetmentes maradt. Hormonszintjei postmenopausalisnak megfelelő értékeket mutatnak.

Az endometriosis gyakori elváltozás, amely recidiválhat is, de agresszív, tumorszerű recidívák nem jellemzik. Az agresszív módon kiújuló betegség többnyire az endometriosis talaján kialakuló malignus tumoroknak tudható be. Jelen esetben azonban a tüzetes szövettani vizsgálat sem igazolt malignitást. A szerzők szerint leginkább ki nem mutatható, de mégis jelen lévő residualis ovariumszövet által fenntartott oestrogenstimuláció és az intenzív p53 immunhisztokémiai festődés alapján feltételezett p53 fehérje dysfunctio lehetett felelős az agresszív viselkedésért; a p53 immunfestés esetleg segíthet az ilyen viselkedés megjóslásában is.

Cserni Gábor dr.

Az uterus florid cysticus endosalpingiosisa. Heatley, M. K. és Russel, P. (Department of Pathology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Anglia): J. Clin. Pathol., 2001, *54*, 399.

A szerzők egy 73 éves nő esetét ismertetik, akinél jobb oldali adnexalis cysticus terimét észleltek és emiatt laparotomiát végeztek. A műtét (hysterectomia és bilateralis salpingo-oophorectomia) során 7 cm-es benignus serosus petefészektömlőt távolítottak el, valamint az észlelt teriméért részben felelős számos subserosus cystából álló nodularis jellegű elváltozásra is felfigyeltek, azt is eltávolították néhány hasonló jobb parametrialis góccal együtt. A microcysticus elváltozás a méh testének közepétől egészen a méhnyakig terjedt, a felszínes (subserosus) myometriumot és a parametriumot érintette. Itt a szerv metszlapja gócosan lépes mézre emlékeztetett; a legnagyobb tömlő 16 mm-es volt. A tömlők java részét tubo-endometrioid hám bélelte, de néhol serosus jellegű hám és kis területeken pedig endocervicalis típusú mucinosus hámsejtek is mutatkoztak. A sejtek atípiát nem mutattak, hámmarkerekkel (CAM 5.2, MNF 116) pozitív immunhisztokémiai reakciót adtak és emellett oestrogen- és progesteronreceptor pozitívak is voltak. A tubo-endometrioid hám emellett vimentin és CA-125 pozitivitást is adott, míg a cytokeratin 5/6 preferenciálisan a serosus jellegű hámot jelölte meg. A tömlős, illetve mirigyes hámelemek között a stroma fibromuscularis jellegű volt, sem vérzés sem endometrioid differenciáció jeleit nem mutatta. Az elváltozás a nemrégiben (*Clement, P. B. és Young, R. H.*: Am. J. Surg. Pathol. 1999, *23*, 166-175.) leírt Müllercső eredetű florid cysticus endosalpingiosissal analóg tumorszerű laesiónak felelt meg, a domináló jelleg alapján. Ugyanakkor a szerzők elismerik, hogy tekintettel a több irányú differenciációra (a domináló tubo-endometrialis hám mellett endocervicosis irányú cervicalis hám és serosus hám) helyesebb lenne talán a laesiót mullerianosisnak nevezni. A klinikailag rosszindulatúság gyanúját is felvető laesiót szövettanilag benignus elváltozásoktól, multicysticus mesotheliomától, andometriosistól, endocervicosistól, florid mely glandularis méhnyakhám-proliferációtól, mély Naboth-tüszőktől kell elkülöníteni.

Cserni Gábor dr.

A vizsgáló megbízhatósága a képek arányainak becslésében: következtetések a festődési reakciók szemikvantitatív értékelésére vonatkozóan és javaslat egy új rendszerre. Cross, S. S. (University of Sheffield Medical School, Sheffield, Anglia): J. Clin. Pathol., 2001, *54*, 385.

Az immunhisztokémiai reakciókat gyakran szemikvantitatív módon értékelik. Ugyanakkor ezek az értékelési rendszerek általában nem szabványosak (0–25%, 26–50%, 51–75% és 76–100% önkényes határértékek mellett előfordulnak például 0%, 1-10%, 11–50% 51–100% vagy < 5%, 5–7%, > 75% vagy egyéb határértékek is); megbízhatóságukat ritkán vizsgálják.

A szerző elvont modellen elemezte a szemikvantitatív szövettani módszerek megbízhatóságát. A vizsgálók (4 konzultáns, 7 szakorvosjelölt és 6 szövettannal nem foglalkozó személy) 5 másodpercen keresztül vizsgálhatott 50 – 50-es és/vagy 100 × 100-as négyzetrácsokat, amelyeknek kék hátterén ismert arányú rózsaszín foltot színeztek be. A vizsgálat 1. részében meg kellett becsülni, hogy a 0 és 100% között 5%-os léptékekben beszínezett, random sorrendben bemutatott négyzetrácsoknak hány százaléka rózsaszín. A 2. részben azonos felbontású négyzetrácspárokat kellett értékelni, amelyek közül az egyik 25%, 50% vagy 75% rózsaszínt tartalmazott, míg a másik ennél 5, 10, 15 vagy 20%-kal több vagy kevesebb rózsaszínű elemet mutatott; a random sorrendben bemutatott párok közül a vizsgálóknak a rózsaszínt nagyobb arányban tartalmazót kellett megjelölniük. A 3. részben különböző felbontású négyzetrácspárokat mutattak be, leírtak szerint voltak színezve és ezeket ugyanúgy random sorrendben mutatták fel; a rózsaszínebbeket kellett kiválasztani.

A vizsgálók (függetlenül a szövettannal való viszonyuktól) jól becsülték meg a rózsaszín arányát a négyzetrácsokban; a korrelációs koefficiens 0,94 és 0,95 között volt. Az összehasonlításban még jobb eredmények születtek, még akkor is, amikor csak 5% eltérés volt a színarányok között. A modell alapján a szövettanászok a látott képekben jól meg tudják becsülni az egyes részek arányát, és akár 5%-os különbséget is észlelni tudnak, ami arra utal, hogy megfelelően kalibrált referenciaképek segítségével az immunhisztokémiai reakciók szemikvantitatív értékelése még megbízhatóbbá tehető.

Cserni Gábor dr.

Stroke

A spontán intracerebralis vérzés. Qureshi, A. I., Tuhrim, S., Broderick, J. P. és mtsai (Department of Neurology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA): N. Engl. J. Med. 2001, *344*, 1450.

A szerzők a bevezetőben a stroke-on belüli intracranialis vérzésformákat osztályozzák, majd annak előfordulási arányát és amerikai epidemiológiai adatokat közölnek.

Megállapítják kockázati tényezők (hypertonia, rossz compliance, túlzott alkoholfogyasztás, koleszterinszint csökkenése, genetikai faktorok, angiopathiák) jelentőségét. A patofiziológián belül foglalkoznak a vérzés elhelyezkedésével, kiterjedésével, progressziójával, szövettanával és a másodlagos neuronkárosodás okaival. Részletezik a supra- és infratentorialis vérzés klinikai tüneteit, a másodlagos deterioratio okát. A várható prognózis felállításához egy ismert gyors kézi módszert használ a Glasgow-comaskála pontértékeinek és a haematoma méretének segítségével – Broderick szerint.

Az első CT nem csak az ischaemiás stroke kizárására, hanem a lokalizáció, kamrába törő vérzés és a hydrocephalus kimutatásához szükséges. Irodalmi adatokra hivatkozva az angiográfia elvégzését a basalis ganglionok érintettségénél, normotensiónál és 45 év alatti életkorban, érrendszeri abnormalitás gyanújánál javasolják, valamint ott, ahol nem biztos a vérzés oka. Az időpont kiválasztásánál döntő a beteg állapota, valamint a sebészi beavatkozás sürgőssége. Ha az első lelet negatív, de a klinikai kép alapján másodlagos vérzésre nagy a gyanú, 2–4 héten belül javasolják az angiográfia megismétlését a vascularis anomália feltárására.

Az intenzív ellátásban a korai intubatiót, lélegeztetést, iv. mannitol alkalmazását és intraventricularis kateter behelyezését hangsúlyozzák. Javasolják minden esetben a neurológiai és cardiovascularis állapot monitorozását, legalább az első 24 órában. A tömeghatás okozta transtentorialis herniatio megakadályozására, valamint a perfúzió javítására fontos a hyperventilatio és ozmotikus ágensek alkalmazása. A corticosteroidokat kerülni kell.

A magas vérnyomás kezelésében – főleg agytörzsi kompresszió esetén – mérlegelni kell a cerebralis perfúziót segítő autoregulációt, a Cushing–Kocher-választ is. Kamrába törő vérzésnél katéter behelyezésére az intracranialis nyomáscsökkentés, obstructiv hydrocephalus megelőzése, valamint az intraventricularis vér közvetlen periventricularis strukturakárosító tömeghatása s az ezzel összefüggő corticalis hypoperfusiós hatás miatt van szükség. Gondot jelent a gyakori elzáródás és a fertőzésveszély. A sebészi evakuáció a tömeghatás csökkentése, a neuropatológiai produktumok kiáramlásának megakadályozása és a patofiziológiai folyamatokat elindító, elhúzódó kölcsönhatások megelőzése miatt szükséges. Obscurus azonban a nyitott craniotomia a basalis ganglionok, a thalamus és a pons haemorrhagiájában.

A cerebellaris haematoma sebészi kezelése unikum, mert nem károsodik magasabb corticalis funkció vagy az elsődleges motoros pálya. 1 GCS pontérték alatt és 40 ml-nél nagyobb vérzés esetén javasolják. A korai beavatkozás megakadályozza a magas számú neurológiai deterioratiót.

A haematoma matrixába 6–8 óránként katéteren adott thrombolicus ágens és frakcionált 3 napos aspiratio 50%-kal csökkenti a haematomavolument és az ismétlődő vérzés veszélyét. Ha 24 óra után nem ismétlődik a nemritka kezdeti convulsio, 1 hónap múlva elhagyható az anticonvulsiv kezelés. Azokban a betegekben, akikben több, mint 2 hétig ismétlődnek a rohamok, hosszabb profilaktikus terápiát kell alkalmazni.

Horváth Szabolcs dr.

Variációk az egyes országokban észlelhető stroke után kimenetelben a nemzetközi stroke-tanulmány alapján. Weir, N. U. és mtsai (Sandercock P. A. G. Dept. of Clin. Neurosci. Western General Hosp. Crewe Rd, Edinurgh, EH4 2XU, Skócia): Stroke, 2001, *32*, 1370–1377.

1997-ben jelent meg a Lancetben a nemzetközi stroke-tanulmány (International Stroke Trial Collaborative Group, Lancet, 1997, *349*, 1569-1581.). A tanulmány részletezte azt a randomizált terápiás kísérletet, melyben heveny ischaemiás stroke-ot elszenvedett 19 435 beteg (aspirin, subcutan heparin, mindkettő vagy egyik sem) különböző kezeléséről szólt. Ebben az 1997-es tanulmányban 37 országból közel 20 ezer beteg vett részt, s már akkor feltűnt, hogy a 6 hónapos halálozási arány 0–33% között váltakozott a részt vevő országokban, s még nagyobb volt a szórás a halálokok megoszlását vagy a stroke-ot elszenvedettek maradandó elváltozásait („dependence") tekintve.

A jelenlegi tanulmány az edinburghi Sandercock professzor irányításával azt vizsgálta, vajon van-e elfogadható magyarázat az ilyen nagy szórásokra. Tanulmányukban azokat az országokat és adataikat nézték, amelyekben legalább 500 beteg szerepelt. Így 15 116 beteg adatait tudták feldolgozni (Argentína, Ausztrália, Olaszország, Hollandia, Norvégia, Lengyelország, Svédország, Svájc és az Egyesült Királyság). Próbálták a nagyon jó és a nagyon rossz eredményeket mutató országokból kapott adatokat összehasonlítani. A 9 országból származó adatok valóban nagyon szórtak, átlagosan 1000 betegre számítva 171 volt a haláleset, az elhalálozás különböző formái vagy a maradandó károsodás átlaga 375 eset volt 1000 betegre számítva. Ha az egyes országok adatait case mix szerint illesztve vizsgálták, az arányok kisebbek voltak, de a variációk ugyanígy megmaradtak. Az eltérések leginkább a 70 év feletti életkorban voltak jelentősek (51–75% között), de a 160 Hgmm feletti systolés vérnyomást, a betegek tudati állapotát, az egyidejű pitvarfibrillatiót, a heveny stroke kezdetétől számított intézetbe kerülés időpontját, az agyi CT elvégzésének idejét és ettől függően az említett terápiás randomizációt figyelembe véve ugyancsak jelentős szórásokat észleltek, különösen a CT elvégzésének időpontját illetően. Ábrákkal illusztrálják következtetéseiket: a tisztítatlan és az illesztett formák tekintetében a legjobb eredmények a skandináv országokból származtak a halálozásokat, a halálokokat és a stroke-tól való függőségeket tekintve is. Az Egyesült Királyság adatait külön megemlítik a szerzők, mivel az ottani nagy szórások a skandináv országokhoz viszonyítva Argentínával és Lengyelországgal együtt a legrosszabb mutatókat adták.

Egyértelmű magyarázat a szórásokra (akár a nyers, akár az illesztett adatokat tekintve) nincsen, de a szerzők megjegyzik, hogy a skandináv országokban igen korán és jól szervezték meg a stroke-ellátást, míg a hátul kullogó Egyesült Királyságban, Argentínában és Lengyelországban, amelyekben a legtöbb halálozás fordult elő fél év alatt, a betegek többsége a korábbi, hagyományos gondozásban és ellátásban részesült. Mindezen gondozásbeli minőségi különbségek mellett a részt vevő országok kulturális szokásai, a nem azonos mérési módok és még több tényező járulhatott ahoz, hogy a vizsgált paraméterekben ilyen jelentős szórások lehettek.

A szerzők véleménye szerint ilyen nagyszámú részvevőt felölelő, multicentrikus tanulmányt még gondosabban kell megszervezni és megfelelő óvatossággal kell eljárni az egyes országokból kapott eredményeket illetően (figyelembe véve az ottani körülményeket is).

Iványi János dr.

Szemészet

A retinalis kép minőségének javulása a szem aberrációinak dinamikus korrekciójával. Hofer, H., Chen, L., Yoon, G.Y. és mtsai (Center for Visual Science, University of Rochester, Rochester, NY 14627, és Institute of Optics, University of Rochester, Rochester, NY, 14627, USA, E-mail: heidi@optics.rochester.edu): Optics Express, 2001, *11*, 631-643.

[Ref.: A megismerendő, orvosi, szemorvosi szempontból fontos, újabb optikai fogalmak közé tartozik az „aberrometria" és az „adaptív optika", azaz a szem szférikus és cilinderes fénytörési hibái mellett fennálló, ún. „magasabb fokú aberrációk" mérése és ezek kijavításának lehetőségei. Legújabban már beszámolók jelennek meg arról, hogy aberrometriás méréssel összekapcsolt lézeres cornealis ablatióval a szem magasabb rendű aberrációi is kiiktathatók (pontosabban csökkenthetők) és ezáltal szupernormális látásélesség érhető el (WASCA, Wavefront Aberration Supported Custom Ablation). A témában 2000-ben és 2001-ben már nemzetközi szemorvosi kongresszusokat is tartottak. Világos, hogy egy, a magasabb rendű aberrációkat illetően többé-kevésbé korrigált személy nem csak jobban lát, de az őt vizsgáló szemorvos is több részletet tud megfigyelni vagy lefényképezni az illető szemfenéki képéből. A WASCA a szem magasabb rendű optikai hibáinak korrekcióját illetően statikus módszer. A csillagászatban és a hadászatban azonban már régebben ismert és alkalmazott a magasabb rendű aberrációk korrekciójának dinamikus módja, amelynek során az optikai eltéréseket valós időben mérik és egy alakváltozásra képes (!) optikai eszközzel (adaptív optika, AO) ugyancsak valós időben ki is javítják azokat. Az erre vonatkozó szemészeti szakirodalomban máris található olyan közlés, amely arról tudósít, hogy adaptív optikai eszközökkel bárkinek bemutatható, hogy milyen lenne a látása, ha a magasabb rendű aberrációit (például WASCA-val) korrigálnák. Érdemes néhány szerzői nevet ismerni. Az aberrometria két legismertebb módja Tscherning, *illetve* Hartmann–Shack *neveit viseli. A magasabb rendű aberrációk esztétikailag is nagyon élvezetes geometriai formákban ábrázolhatók, amelyeket megalkotójuk után* Zernike *polinómoknak nveznek. Jelenleg kb. 10 cég készít a világon szemészeti célra aberrométereket. Ezek közé tartozik a WaveSciences, Inc. (Amerikai Egyesült Államok) készüléke (COAS), amelynek különlegessége, hogy a szemorvos úgy tudja betege szemének refrakciós hibáit kijavítani, hogy közben ugyanúgy lát és ugyanazt látja, mint a páciense. A téma iránt mélyebben érdeklődők számára ajánlható a Journal of Refractive Surgery című folyóirat 2000, 16, 5. (szept.-okt.) száma, amely igen sok érdekes cikket tartalmaz a fenti témákban. A folyóirat az interneten is megtalálható: http://jrs. slackinc.com címen. Az alábbiakban referálásra kerülő közlemény arról számol be, hogy a sorozatban végzett valós idejű aberrometria alapján, dinamikus adaptív optikai eszközökkel és módszerrel milyen mértékben javítható a retinalis kép felbontása. Igen megkapó és megindító a fotoreceptorokat in vivo készült fényképeken látni. Könnyen elképzelhető, hogy milyen minőségben láthat az a személy „kifelé", akinek a szemébe „befelé" ilyen minőségben lehet belátni.]*

A szem nem egy tökéletes optikai rendszer, mivel a retinalis kép és a látás minőségét (a szférikus és cilinderes hibák kijavítása mellett és ellenére) „magasabb rendűnek" nevezett további optikai aberrációk rontják. 1961-ben *Szmirnov* elsőként javasolta ezen hibák korrekcióját, majd 1997-ben *Liang és mtsai* ezt meg is valósították hullámfront-érzékelőből és alakváltozásra képes tükrökből álló, ún. „adaptív optikai" eszközökkel. Azóta ugyanerre a célra további módszereket és eszközöket dolgoztak ki, amelyek azonban csak a statikus korrekcióra alkalmasak. Időközben azonban kimutatták, hogy a szem magasabb rendű aberrációi nem statikusak, hanem dinamikusak, azaz fluktuálnak az időben Ebből azután levonták azt a következtetést, hogy az optikai aberrációk dinamikus korrekciójával jelentős mértékben fokozódna a szem látási képessége, vagy – mindezt megfordítva – a retina megfigyelésekor, lefényképezésekor több részlet válna láthatóvá.

A szerzők jelen munkájukban arról számolnak be, hogy valós időben működő, dinamikus, adaptív optikai eszközökkel a retinalis kép minősége jelentősen javul a statikus korrekcióhoz képest. Az általuk erre a célra összeállított „closed-loop" rendszer másodpercenként 30 aberrometriát végez, és egyúttal a másodperc tört része alatt automatikusan el is végzi a mért aberráció korrekcióját. Ezek illusztrációjára olyan képeket közölnek a tanulmányban, amelyek statikus és dinamikus korrekcióval nyert retinalis képeket hasonlítanak össze. A mindehhez kialakított rendszer Hartmann–Shack elve alapján működő érzékelővel méri a szem aberrációit. Ezek az adatok egy Macintosh komputeren keresztül visszacsatolva állnak kapcsolatban egy 37 csatornás, alakváltozásra képes tükörrel, amely az aberrációkat korrigálja. Mindehhez csatlakozik egy leképező útvonal is, amelynek segítségével az aberrációk korrekcióját követően retinalis kép készíthető.

A cikk illusztrációi közé tartozó fényképeken összehasonlították a statikus és dinamikus korrekció után nyert retinalis képek minőségét az utóbbiak javára: átlagban a retinalis képeken 33%-kal nőtt a fotoreceptorok felismerhetősége. A bemutatott és leírt dinamikus, automatikus és gyors korrekció nem csak alapkutatásra alkalmas, hanem klinikai célokra is.

Dervaderics János dr.

Szerzett immundefektus

Az antiretrovirális terápia javallatai és perspektívái. Draenert, R., Goebel, F. D. (Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 539-543.

A közlemény részletesen ismerteti a HIV-fertőzés mai szemléletét, az opportunista infekciókat és a terápia jelenlegi állását, perspektíváját.

Az antiretrovirális gyógyszereknek három csoportja van: nukleozid és nem-nukleozid reverztranszkriptáz- és proteázinhibitorok, melyek dózisát, fontosabb mellékhatásait és kombinációit hasonló anyagokkal táblázatban tüntetnek fel. A reverztranszkriptáz (RT) vírusspecifikus enzim, létfontosságú a vírusgenom integrációjában a gazdasejtben. A nukleozid RT-inhibitorok (NRTI) alapelve a nukleozid cukormolekulájának módosítása, aminek a lánc megszakadása a következménye. Humán cellularis DNS-polimerázok a szintetikus nucleozidokat 100-szor kisebb affinitással kötik meg, ilyképpen hatásuk a testazonos sejtekben minimális. A nem-nukleozid RT-inhibitorok (NNRTI) az RT-zal képeznek komplexeket. Az RT egyik alegységében hidrofób tasakhoz kapcsolódnak, és inaktiválják. Ezek az anyagok HIV-1 specifikusak, semmilyen hatásuk nincs HIV-2-re.

A harmadik hatásmechanizmus a HIV-proteázt érinti, ami a gag-poliproteint hét különböző locuson megszakítja. A proteázinhibitorok (PI) peptidszerű anyagok olyan hidroxil-csoporttal, ami az enzim aktív centrumára hat. Ha csak egy szubsztanciát alkalmaznak, akkor elég gyorsan mutáns és rezisztens vírus jön létre, aminek a megakadályozására legalább három vegyületet kell egymással kombinálni.

Az antiretrovirális terápia kezdetén feltételezték, hogy a vírusreplikáció szuppressziójával teljes eradikálás biztosítható, de újabb adatok szerint nem detektálható vírustömeg esetében is kis frekvenciájú vírusreplikáció jön létre. Emellett a nyugvó memória-CD4+ sejtek élettartama látens provírus esetében 6–14 hónap; ilyképpen antiretrovirális kezeléssel elérhető HIV-eradikáció időtartama mintegy 10 év. A HIV-terápia célja krónikus infekció megakadályozása optimális stratégiával.

A diagnosztizált HIV betegeknek két csoportja van: tünetmentes és szimptómás infekciós betegek (oralis

soor, sorvadás, thrombocytopenia v. AIDS) és ezekben az esetekben feltétlenül szükség van kezelésre. Az első csoportban a döntés lényegesen komplexebb. A nagy aktivitású antiretrovirális terápia (HAART) proteázinhibitorokkal kombinálva előrehaladott esetekben is hatásos. Az opportunista infekciók rizikója < 20/µl CD4+ sejtszám estében lényegesen nő, ezért az ilyen betegeknek feltétlen kezelésre van szükségük, ha ez az alábbi értéket meghaladja, akkor a terápia megfontolható, tekintettel mellékhatásaira, az életminőségre, gyógyszeres rezisztencia kialakulására, sőt az immunrendszer is irreverzíbilisen károsodhat. Általános javaslat, hogy < 350/µl CD4+ sejtszámnál mindenképpen szükséges a kezelés, ha ez több, akkor várakozó álláspontra lehet helyezkedni. A plazma-HIV-RNS szuppresszió HAART-nal könnyebb, ha a CD4+ sejtek száma magas, a vírustömeg > 30 000 kópia/ml (bDNS) v. > 55 000 kópia/ml (RT-PCR).

Az akut HIV-infekció tartama a fertőzéstől a komplett szerokonverzióig mintegy 6–12 hét, és a betegek 50–90%-ában legalább néhány tünet keletkezik, melyek közül a láz, myalgia, bőrtünetek, éjszakai izzadás, arthralgia stb. a leggyakoribb. Ennek ellenére nem mindig ismerik fel, mivel a tünetek meghűlésre v. egyéb betegségekre hasonlítanak. Ha a legkisebb gyanú felmerül, feltétlenül szükséges a HIV-szerológia és HIV-RNS-vizsgálat elvégzése. A korai terápia hármas kombinációval csökkenti a tüneteket és a laboratóriumi markerek javulását eredményezi. Kifejezett és tartós CD4+ és CD8+ sejtválasz figyelhető meg a vírustömeg csökkenésével együtt. Ezért van szükség CD4+ lymphocytákra. Viszont tisztában kell lenni azzal, hogy ennek a terápiának alapja elméleti, hatékonyságát csak hosszabb idő múlva lehet leméri.

Az egyes gyógyszer-kombinációk effektusáról most még nincsenek végérvényes adatok, a terápiás sémát individuálisan kell kiválasztani mérlegelve hatását, a mellékhatásokat, esetleges gyógyszer-interakciókat és a várható compliancet, sőt a rezisztenciát is. Két NRTI + egy PI, v. két NRTI + egy NNRTI kombinációt ajánlanak, sőt három NRTI-nek is jó effektusa van. Az NRTI egyebek mellett zidovudinnal, didanosinnal v. lamivudinnal, stavudinnal kombinálható. PI-kat egymagukban v. két NRTI-vel kombinálva lehet alkalmazni. Az újabb kombinációk célja a tabletták mennyiségének csökkentése. Újabban három NRTI – zidovudin, lamivudin és abacavir – egy tablettában kombinálva van forgalomban.

Az antiretrovirális terápia célja a vírusreplikáció felfüggesztése. Eredménytelen a kezelés, ha ezt HART-val nem tudják elérni, ami HIV-betegek 40–70%-ában mindennapos probléma, és ilyenkor új kombinációt kell megkísérelni a rezisztencia megakadályozására. Másik lehetőség a vírusreplikáció teljes szuppressziójának elérésére agresszív, ún. „multiple drug rescue therapy" v. „mega-HART" révén, melynek során a betegek egyidejűleg 5–9 antiretrovirális anyagot kapnak, amivel a vírustömeg < 50 kópia ml-re csökkenthető. Másik hatása az lenne, hogy újabb mutánsok keletkeznek, melyek a replikáció lehetőségét szűkítik, hátránya a nagyobb toxicitás és a több tabletta egyidejű bevételével a compliance is romlik, emellett hiányoznak a pozitív eredmények.

Krónikus HIV–infekcióban a kezelést intermittálóan rövid időre megszakítják, mivel ilyenkor a vírustömeg nem emelkedik meg hirtelen és a CD4+ sejtszám sem csökken nagymértékben, de ez csak elméleti megfontolás, ami a gyakorlatban nem igazolódott.

Az immunrendszer modulálását HIV-infekcióban évek óta vizsgálják. Interleukin-2 (IL-2) növeli a CD4+ sejtszámot, T és B-sejtek és természetes ölősejtek proliferációját váltja ki, viszont az esetek egy részében a vírustömeg nő és mellékhatásokkal is kell számolni. Újabb vizsgálatokban megpróbálták a nyugvó fertőzött sejteket mobilizálni.

Az újabb antiretrovirális terápia célja a gyorsan kifejlődő rezisztencia meggátlása, aminek az a lényege, hogy a HI-vírus fúzióját a sejtmembránnal megakadályozzák. In vitro vizsgálatok szerint a CXR4-blokkoló AMD–3100 szinergista hatású a T20-szal, emellett CR5-receptor-antagonistákat fejlesztettek ki, melyektől a terápiarezisztens vírusvariánsok eliminálását remélik.

A HIV-infekció terápiájában óriási eredményeket értek el a legutóbbi években, ami teljesen új perspektívát nyitott meg, az élettartam lényegesen megnyúlt, ezért minden esetben át kell gondolni a megfelelő kezelést.

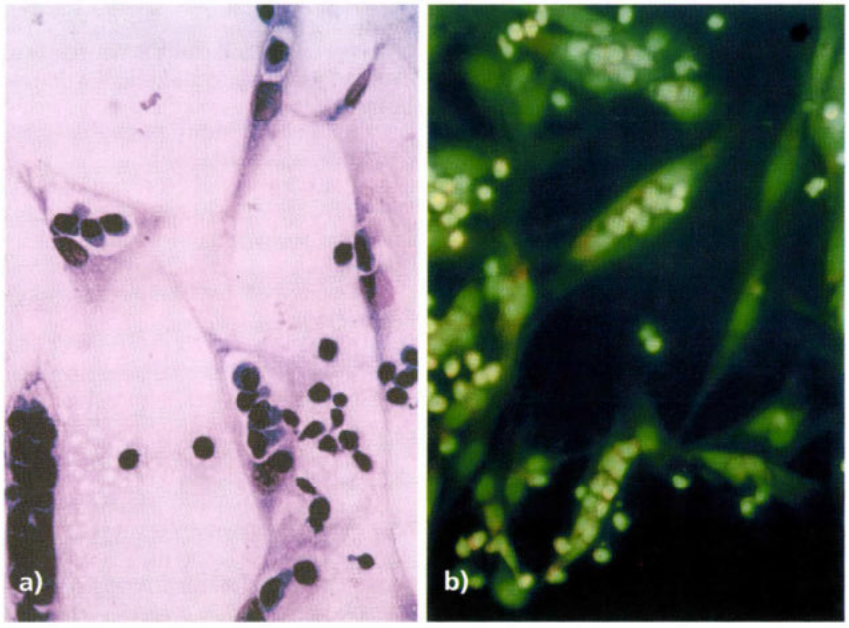
Bán András dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Molekuláris biológiai vizsgálatok krónikus lymphocytás leukaemiában

T. Szerkesztőség! A debreceni orvosegyetem kiváló hematológiai közleményei között legutóbb a krónikus lymphocytás leukémiáról (CLL) jelent meg dolgozat (8), amely a fludarabin apoptosist fokozó hatását mutatja ki, és foglalkozik a CLL-sejtek multidrug rezisztenciájával és bizonyos kromoszómaaberrációival (triszómia 12; 13q14$^-$) is. A Bcl-2 fehérje túlzott kifejeződéséről régóta tudunk, de a survivin antiapoptoticus hatásának felismerése újabb fejlemény (3).

A CLL folyamatát befolyásoló, de a dolgozatban nem említett egyéb jelenségek közül kettőt szeretnénk kiemelni. 1. CLL-sejtek gamma-interferont (IFNγ) használnak autocrin és paracrin növekedési faktorként. A gazdaszervezetben apoptosisrezisztens CLL-sejtek *in vitro* körülmények között programozott halált halnak, amely ellen exogén IFNγ védelmet nyújt (2). A houstoni Veterans Administration Kórházban 1982-ben megfigyeltük, amint IFNγ védte a CLL-sejteket dexamethason által indukált apoptosis ellen is. 2. Nyirokcsomó- vagy csontvelőstroma sejtjei (mesenchymalis vagy fibroblastszerű sejtek) jelenlétében CLL-sejtek *in vitro* túlélnek és szaporodnak *(1. ábra)*. Ezt a jelenséget „feeder layer principle" (a tápláló sejtréteg elve) néven írta le egyikünk (SJ) az 1960-as években; régi közleményeinket (Nature, 1962; Blood, 1964; Oncologia, 1964; Texas Reports, 1967; 1975; absztraktok, stb.) most foglaljuk össze (7). A mesenchymalis sejtek által a CLL



1. ábra: Krónikus lymphocytás leukaemiából származó lymphocyták viszonya mesenchymalis gazdasejtekkel: a lymphocyták túlélnek és osztódnak a gazdasejtekben. Wright- **(a)** és coriphosphin **(b)** festés (M.D. Anderson Hospital, Houston, Texas, 1966).

sejteknek nyújtott apoptosis elleni védelmét újólag felfedezték (1, 5, 6). Kiderült, hogy a CLL-sejtek által kibocsátott TGFβ (transforming growth factor beta) aktiválja azokat a mesenchymalis sejteket, amelyek a stromal cell derived factor-1 (SDF-1) nevű CXC kemokint termelik. Ezt a kemokint a CLL-sejtek G-proteinhez kapcsolt CXCR4 receptora megköti (megakaryocytákra is így hat) és antiapoptoticus kaszkád indukálására használja fel (1, 4). A CLL-sejtek tanulmányozásából megértjük, hogy a félrevezetett gazdaszervezet miként szolgálja egy rosszindulatú sejtklón terjeszkedését, amely folyamat végeredményben a gazdaszervezet elpusztulásához vezet.

IRODALOM: 1. *Burger, J. A., Tsukada, N., Burger, M. és mtsai:* Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1. Blood, 2000, *96*, 2655-63. – 2. *Buschle, M., Campana, D., Carding, S. R. és mtsai:* Interferon gamma inhibits apoptotic cell death in B cell chronic lymphocytic leukemia. J. Exp. Med., 1993, *177*, 213-8. – 3. *Granziero, L., Ghia, P., Circosta, P. és mtsai:* Survivin is expressed on CD40 stimulation and interfaces proliferation and apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2001, *97*, 2777-83. – 4. *Guerriero, R., Mattia, G., Testa, U. és mtsai:* Stromal cell-derived factor 1 alpha increases polyploidization of megakaryocytes generated by human hematopoietic progenitor cells. Blood, 2001, *97*, 2587-95. – 5. *Lagneaux, L., Delforge, A., De Bruyn, C. és mtsai:* Adhesion to bone marrow stroma inhibits apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. Leuk. Lymphoma, 1999, *35*, 445-53. – 6. *Panayiotidis, P., Jones, D., Ganeshaguru, K. és mtsai:* Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. Br. J. Haematol. 1996, *92*, 97-103. – 7. *Sinkovics, J. G., Horvath, J. C:* Virological and immunological connotations of apoptotic and antiapoptotic forces in neoplasia. International Journal of Oncology, 2001, *19*, 473-488. – 8. *Telek B., Rejtő L., Mezei G. és mtsai:* Molekuláris biológiai vizsgálatok krónikus lymphoid leukaemiában. Orv. Hetil., 2001, *142*, 833-837.

Sinkovics József dr.
Horváth József dr.

T. Szerkesztőség! Köszönettel vesszük Sinkovics József dr. és Horváth József dr. a „Molekuláris biológiai vizsgálatok krónikus lympoid leukaemiában" című közleményünkhöz fűzött kiegészítő megjegyzéseit. A szerzők munkássága és az általuk idézett irodalom szintén arra utal, hogy a krónikus lymphoid leukaemia molekuláris biológiája és ezen belül az apoptosis igen komplex, napjainkban is intenzív kutatás tárgya. Magunk ennek klinikai vonatkozásait kívántuk hangsúlyozni, ezért különösen örömmel vesszük a szerzők hozzászólását.

Telek Béla dr.

BESZÁMOLÓK

A Magyarországi Klinika Vizsgálatszervezők Társaságának alakuló ülése

Budapest, 2001. június 21.

Az 1980-as évek közepe óta fokozódó igény jelentkezik világszerte a gyógyszerfejlesztés szabályozottságának kidolgozására úgy az engedélyező hatóság, mint a gyártók és a nyilvánosság részéről.

A GCP (good clinical practice = helyes klinikai gyakorlat) a fejlesztés humán fázisának egységesítésére és szabályozására létrejött nemzetközi érvényű ajánlás. Alkalmazása a klinikai gyógyszerkutatás minden résztvevőjétől (vizsgálati alanyok, független etikai fórum, vizsgálószemélyzet, engedélyező hatóság, gyártó, ill. érdekeit képviselő szerződéses kutatásszervező) – jóllehet különböző mértékben – megfelelő ismeretszint birtoklását feltételezi.

A *gyártók és szerződéses kutatásszervezők munkatársai* esetében:

– orvos- és gyógyszerésztudományi ismereteket,
– vonatkozó jogszabályi tájékozottságot,
– gyógyszerpiaci (regulációs és szakma-, ill. piacpolitikai) ismereteket,
– a kutatás lebonyolításához és értékeléséhez szükséges technikai, (laboratoriumi, diagnosztikkuks eszközhasználati, információs technikai, biometriai) ismereteket,
– a tevékenység alapját képező kodifikációs (ICH-GCP), SOP (standard operating procedures = szabványos működési folyamatok) ismereteket,
– magasszintű adminisztrációs ismereteket és fegyelmet,
– etikus magatartást feltételez.

Megállapíthatjuk, hogy önálló, interdiszciplináris szakmáról van szó.

Nyugat-Európa számos országában ennek elismerése a gyorsabb fejlődés következtében már megvaló-

sult, megalakultak a megfelelő szakmai társaságok.

Itthon az utolsó évtizedben vált a fejlődés rohamossá. Az ezzel a tevékenységgel foglalkozók száma – csak a gyógyszeripari és szerződéses kutatási cégek oldaláról – meghaladja a 150-et. A vizsgálóhelyek száma is százas nagyságrendű.

A társaság megalakulásának *legfontosabb céljai* közé tartozik:

– a szakma elismertetése,

– a humán klinikai vizsgálatok szervezésével kapcsolatos egységes szakmai kritériumok megfogalmazása, azok alapján

– a szakemberek képzésének, továbbképzési programjának kidolgozásában részvétel a minőségbiztosítás érdekében,

– kölcsönösen hasznos és támogató kapcsolatrendszer kiépítése a humán biológiai kutatásban együttműködő felek között: hatóság, tudományos szervezetek, vizsgáló orvosok, betegcsoportok,

– érdekvédelmi és szakmai fórum létrehozása a tagok számára,

– nemzetközi elismertetés a magyar szakemberek számára.

A társaság politikamentes, vállalati érdekektől független szakmai szervezet és fórum.

Az alakuló közgyűlésen 28 alapító tag volt jelen. A közgyűlés elfogadta az alapító okiratot és megválasztotta a társaság elnökségét. Felhatalmazta az elnökséget, hogy a társaság bírósági bejegyeztetésével hozza létre a működési feltételeket, indítsa el a tagtoborzást, szervezze meg a szakmai minimumprogram kidolgozását a társaság leendő tagjainak aktív közreműködésével és hívja össze a társaság közgyűlését *2001. november 8-án 14.00-ra Budapestre*, az Országos Gyógyszerészeti Intézet V. emeleti előadótermébe.

A klinikai gyógyszervizsgálatok magas szakmai és etikai színvonalának biztosítása érdekében várt és remélt tagok, együttműködők:

– a gyógyszergyártók klinikai kutatás-fejlesztési tevékenységében, illetve

– a CRO-k (contract research organization = szerződéses kutatásszervező), SMO-k biometriával, egészségügyi, gyógyszergyári minőségbiztosítással foglalkozó cégek munkatársai,

– egyéni vállalkozó CRA-k (clinical research associate = klinikai kutatási munkatárs)

– klinikusok, study nurse-ök (vizsgálóhelyi asszisztensek),

– hatósági képviselet (minisztérium, Országos Gyógyszerészeti Intézet)

– orvosi, gyógyszertudományi szervezetek,

– egyetemek, egészségügyi főiskolák képviselői,

– MOK, MOTESZ képviselői,

– kutatásetikai bizottságok képviselői,

– betegszervezetek képviselői,

– egyéb együttműködők (diagnosztikai eszköz- és szolgáltatásnyújtó cégek stb.).

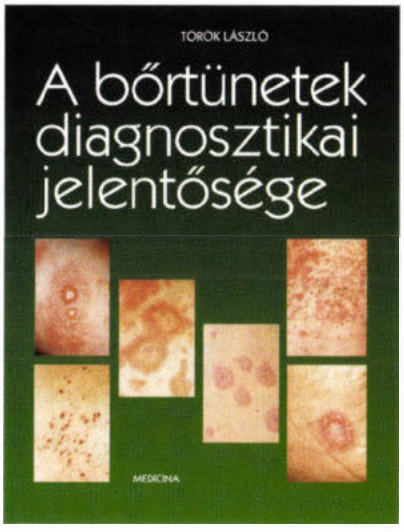
A társasági belépési szándékot és a közgyűlési jelentkezéseket kérjük a társaság címére küldeni:

Magyarországi Klinikai Vizsgálatszervezők Társasága *Dr. Kaldau Ferenc*
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel.: 23-510-919, Fax: 23-510-950,
E-mail: fkaldau@jnjhu.jnj.com

Kaldau Ferenc dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Török László: A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége
Második átdolgozott kiadás.
Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001.



A bőrgyógyászati szakterületen nemzetközileg ismert professzornak a fenti címen kiadott előző monográfiája 1994-ben jelent meg. A könyv nem csak a bőrgyógyászok, de a belgyógyászok, családorvosok körében is jelentős sikert aratott, különös szakmai haszonnal forgatták mindezen túlmenően más szakterületen dolgozó gyakorló orvosok is. Külön elismerés a szerző számára, hogy ez az új, második kiadás olyan időben történt, amikor már az első kiadás német és csch nyelven is megjelent. Az első kiadást követő olvasói visszajelzések alapján a szerző könyvét újabb dermatológiai ismeretekkel egészítette ki. Két új fejezettel is gazdagodott a könyv: a szájnyálkahártya tüneteinek bemutatásával és a belső szervi betegségekhez társuló pruritus ismertetésével. Az új kiadásban jelentős mértékben bővült az egyébként is nagyszámú didaktikus képanyag, melyek kivétel nélkül kiváló színes ábrák, összeségében 396 színes fotó.

A könyv 24 fejezetre osztott, melyhez az előszó és tárgymutató csatlakozik. A bevezetésben rövid orvostörténeti áttekintés után fogalmazza meg a szerző a bőrtünetek jelentőségét a betegségek diagnosztikájában, szól azok megjelenési formájáról, patogenezisérőI, ismertetést ad a paraneoplasiás bőrbetegségekről.

A bőrön lévő kóros elváltozások minden eszközös vizsgálat nélkül a beteg anamnézisének felvételkor szabadszemmel is tanulmányozhatók. Meglétük nem csak a bőrgyógyásznak, hanem a gyakorló orvosok széles körének is fontos információt jelenthet. Minden orvosnak ismernie kell legalább a saját szakterületének betegségeit kísérő bőrtüneteket. Ezek jelentősége többféle: diagnosztikus, prognosztikus és terápiás.

A szerző könyvének második kiadásában különös hangsúlyt fektet a korrelációs dermatológia helyének meghatározására a modern orvosi diagnosztikában. A korrelációs dermatológiai összefüggéseket eddig minden, ezzel a témával foglalkozó szerző egységesen a belső szervek oldaláról kiindulva tárgyalta. Ez gyakorlatban azt jelentette, hogy a belső szerveket sorra véve ismertették a könyvek az egyes betegségekhez társuló bőrtüneteket is. Ez a rendszerező tárgyalás azzal az előnnyel járt, hogy az olvasónak lehetősége volt az összes kísérő bőrtünetet megismerni és a beteg szempontjából az egyes tüneteknek utánanézni.

Az orvos a beteg vizsgálata kapcsán azonban éppen fordítva találkozik a fenti összefüggésekkel. A fizikális státus felvételénél ugyanis a különböző bőrtüneteket látja, mint például az ar-

ci erythemát vagy a csillagnaevusokat. Ebben a könyvben a szerző a tárgyalási irányt megfordítva a bőrtünetekből indul ki, és keresi a háttérben lévő, hozzájuk tartozó belszervi vagy szisztémás betegségeket. Ezt a bőrtünet- (dermatodroma) orientált tárgyalási módot a klinikus a mindennapi diagnosztikus munkája során jobban tudja felhasználni, mint az előbb említett klasszikus szisztémát.

A bőrtünetek gazdagsága igen széles. Ezért a szerző a dermatodromákat a jól bevált klinikai bőrgyógyászati leírás alapján ismerteti. Ez a bőrön látható információk finomabb elemzését, a legkisebb építőkövek, az ún. elemi jelenségek keresését és tanulmányozását jelenti.

Az anyagot olyan nagyobb fejezetek formájában dolgozza fel, mint a bőr színeltérésével kapcsolatos tünetek, haemorrhagiás jelenségekkel, különböző beszűrődésekkel, elszarusodással járó bőrtünetek stb. Ahol lehetséges, olyan tünetmintákban tárgyalja a bőrjelenségeket, amelyet a nem bőrgyógyász is viszonylag könnyen fel tud ismerni.

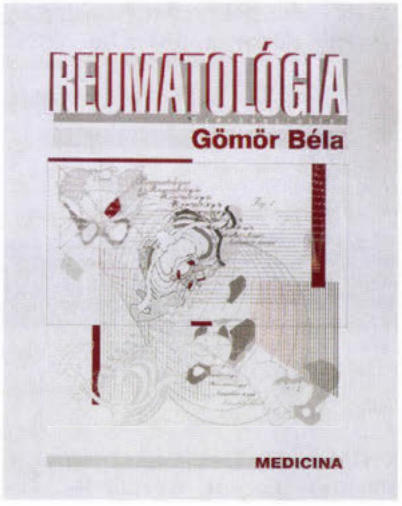
A nem bőrgyógyász számára minden fejezet elején röviden ismerteti a bőrgyógyászati makromorfológiai fogalmakat, és röviden magyarázatot ad a tünetek patogenezisét illetően.

Örömmel ajánlom a könyv olvasását nem csak bőrgyógyászoknak, hanem a gyakorló orvosok széles körének, különösen belgyógyászoknak, családorvosoknak. Orvostanhallgatóknak, szigorlóknak vizsgáikhoz való felkészülés során kiegészítő anyagként, a vizuális ismeretanyag megszerzéséhez, ugyancsak jótékony hatású.

Fehér János dr.

Gömör Béla (szerk.): Reumatológia
Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001.

Ismét új, nagy szakterületet átfogó könyvvel gazdagodott a magyar nyelvű szakirodalom. Gömör Béla szerkesztésében, 59 szerző munkájának eredményeképpen, 388 oldalon jelent meg a reumatológia hazai egyetemi tankönyve. A könyv rendkívül korszerű, a nemzetközi gyakorlatnak megfelelő módon foglalja össze az ismereteket ezen a területen. Mindjárt az elején rendet teremt a nómenklatúra és a klasszifikáció bonyolult világában, amely elengedhetetlen az egységes tárgyalás érdekében. Néhány élettani és kórélettani fejezetet a beteg vizsgálatának és a laboratóriumi, illetve eszközös vizsgálatok bemutatása követ. A terápiás lehetőségek ismertetése teljes körű, a klasszikus medicina mellett az alternatív eljárások is – mint például az akupunktúra – helyet kaptak.



A fájdalomcsillapítás és a gyulladáscsökkentés módszereit gyakorlati szempontok alapján mutatja be a megfelelő fejezet. A betegségek tárgyalásánál a klasszikus reumatológiai betegségek mellett kiemelt jelentőséget kapott a manapság egyre fontosabb Lyme-arthritis. A fertőzéses eredetű csont-ízületi kórképeknek egyébként is nagy teret szenteltek. A reumatoid arthritis természetszerűen alapos tárgyalását színesíti a kézsebészeti megoldásokról szóló fejezet. Szintén a korszerűség jegyében olvashatunk a gyermekreumatológia aktuális kérdéseiről. Az arthrosisokat több fejezetben, nagyon részletesen elemzik a szerzők, nagy hangsúlyt fektetve a klinikumra és a differenciáldiagnosztikára.

A ma reumatológiájának tekintélyes részét teszi ki az immunológia. Ennek jegyében, a mozgásszerveket is érintő autoimmun betegségek széles körét tárgyalja a könyv. Ezeken a fejezeteken érződik csak igazán a praktikus szemlélet. A szerzők nem vesznek el a betegségek etiopatogenezisét illető elméleti és kísérleti adatokban, amelyek kevésbé érdekesek a gyakorló orvos számára, hanem a diagnózis felállításának, a differenciálásnak és a kezelésnek a hétköznapi munkában hasznosítható aspektusait ismertetik.

Több fejezet foglalkozik az anyagcsere-csontbetegségekkel. A tömör, gyakorlatias szemlélet itt is érződik. Az elméleti alapok és a csontsűrűségmérés ismertetése után jól összefogottan olvashatjuk az involúciós osteoporosis kezelésének főbb szempontjait. Nagyon hasznosak a szekunder osteoporosisokról és az osteomalaciáról írottak, csakúgy, mint a hyperparathyreosis felismerésének és kezelésének bemutatása. Ez utóbbi annál is inkább fontos, mivel még mindig kevesebb primer hyperparathyreosist diagnosztizálnak Magyarországon, mint amennyi a nemzetközi statisztikák alapján várható lenne. Az osteonecrosis, Paget-kór, algodystrophia, hypertrophiás osteoarthropathia és a csontdaganatok ismertetése is sok szempontból hiánypótló.

Kifejezetten jónak tartom a reumatológia és a határterületek (szemészet, fül-orr-gégészet, stomatológia, szülészet-nőgyógyászat, urológia) vonatkozásainak tárgyalását. Nagyon sok, a klinikumban felhasználható tanácsot kaphat az olvasó ezekből a fejezetekből. Ehhez társul az immunológiai alapfogalmakat magyarázó „Immunológiai glosszárium", és „A mozgásszervekkel kapcsolatos jelenségek és szindrómák gyűjteménye". És hogy a könyv tényleg nélkülözhetetlen legyen a mindennapi rutinban, a „Függelék"-ben megtalálhatjuk a fontosabb reumatológia betegségek diagnosztikus kritériumait és aktivitási paramétereit, valamint a reumatológia területén használatos magisztrális készítmények vénygyűjteményét. Sőt, a részletek iránt érdeklődőknek magyar és angol nyelvű ajánlott irodalom is a rendelkezésére áll. Összefoglalva, a 78 fejezet mindegyike egységes, jól érthető stílusban megírt, szemléletes rajzokkal, képekkel illusztrált korszerű információt tartalmaz a reumatológia jelenlegi állásáról. Ezt a tankönyvet nem csak a medikusoknak, hanem még a szakorvosoknak is szívesen ajánlom.

Lakatos Péter dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy dolgozataikat kinyomtatott formában és elektronikus úton is juttassák el az Orvosi Hetilap Szerkesztőségébe.
A Szerzői Útmutatóban foglaltak tekinthetők irányadónak.
E-mail címünk: orvosi.hetilap@axelero.hu

az Orvosi Hetilap Szerkesztősége

HÍREK

Budapesttől 50 km-re, **Acsa és társközségeiben** 800 fős *házi gyermekorvosi praxis működtetési joga* eladó. Központi ügyelet van.
Szolgálati lakás: 3 szoba összkomfort + galéria, tetőteres.
Érdeklődés az alábbi telefonszámokon: 06-27-340-097; 06-30-211-86-95

A **Magyar Diabetes Társaság** *2002. május 30. és június 2. között* Debrecenben rendezi *XVI. kongresszusát.* A részletes felhívást, a regisztrálás feltételeit, az abstract formanyomtatványt a Diabetologia Hungarica 2001/3. (szeptemberi) száma közölte. Előadáskivonatok beküldési határideje: *2002. január 31.*
Felvilágosítás: *Jermendy György dr.*, az MDT főtitkára, 1106 Budapest, Maglódi út 89–91. Tel/fax: (1)-260-7619, E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu
További részletek az MDT honlapján is fellelhetők: www.diabet.hu

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 legnagyobb gyógyszernagykereskedőktől rendelhetik meg.
Kérjük ajánlják betegeiknek!
BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
Sax Kft. Tel.: 409-3643,
e-mail: saxkft@gepaard.net

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az Intézet *Urológiai sebészeti osztályának osztályvezető főorvosi* állására.
Pályázati feltétel:
– általános orvosi diploma,
– urológus szakorvosi képesítés,
– szakvizsgát követő legalább 10 éves szakmában eltöltött klinikai vagy kórházi gyakorlat,
– Magyar Urológus Társasági tagság,
– általános és orvosetikai feddhetetlenség,
– büntetlen előélet.
Előny:
– legalább 5 éves vezetői gyakorlat,
– tudományos fokozat,
– nyelvismeret.
– ESWL kezelés és endourológiai műtétek területén való jártasság.
Pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– diploma, szakképesítés másolata,
– vezetői program,
– MOK tagság, OONY-ba vételről másolat,
– erkölcsi bizonyítvány,
– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról.
Bérezés megállapodás szerint.
A pályázat benyújtási határideje a megjelenéstől számított 30 nap.
Az állás betölthető: *2002. január 1.*
Jelentkezés: *Dr. Küttel Péter* főigazgatónál, tel.: 360-0091.
Cím: 1041 Budapest, Nyár utca 103.

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** (Eger) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *szakorvosok*, esetleg szakvizsgához közel állók részére az alábbi szakterületeken:
– *Kardiológia*
– *Krónikus belgyógyászat*
– *Gyermekgyógyászat*
– *Neonatológia*
– *Fül-orr-gégészet*
– *Infektológia*
– *Izotópdiagnosztika*
– *Aneszteziológia*
– *Központi Laboratórium:*
  – *orvos*
  – *vagy vegyész*
– *Ortopédia*
– *Onkológia*
– *Patológia*
– *Radiológia*
– *Szájsebészet*
– *Szemészet*
– *Traumatológia*
– *Psychiátria*
– *SBO: orvos, elsősorban aneszteziológus vagy sürgősségi orvos belgyógyász,* de bármilyen *szakorvos* kiemelt bérezéssel.
Az intézet Központi Gyógyszertárába *gyógyszerész* részére hirdetünk állást.
A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban bérezés, elhelyezés tárgyában részletes információt az intézet vezetőjétől, *Dr. Kovács József* főigazgató főorvostól vagy *Dr. Szabó Zsolt* orvos-igazgatótól lehet kérni a 36-410-313-as telefonon.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet Gyermekszakrendelőjébe** (1042 Budapest, Jókai u. 1.) felvesz: gyermekgyakorlattal rendelkező *fül-orr-gégész szakorvost,* csak délelőtti műszakban való foglalkoztatással. Bérezés: Kjt. szerint.
Jelentkezni lehet: *Dr. Lengyel Zsuzsa* ügyvezető főorvosnál, tel: 369-2333.

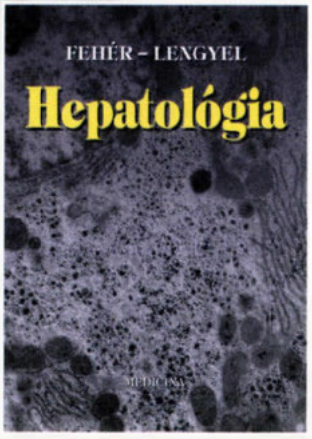
A **Szent Lázár Megyei Kórház Salgótarján** (3100 Salgótarján, Füleki út 64.) főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre, *szakorvosok* részére:
– *Sebészet-érsebészet*
– *Neurológia (Stroke)*
– *Szemészet*
– *Urológia*
– *Traumatológia*
– *Belgyógyászat,* kardiológiai és gasztroenterológiai profil
Pályázati feltétel (valamennyi állásra)
– szakirányú szakvizsga, ill. szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek
Illetmény és lakás megbeszélés szerint.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos igazgatója állást hirdet az Intézet *III. sz. Belgyógyászati osztályára belgyógyász szakorvos* részére. Előny onkológiai jártasság, vagy érdeklődés. Szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.
Jelentkezés: *Dr. Boga Bálint* osztályvezető főorvosnál. Tel.: 369-9897.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

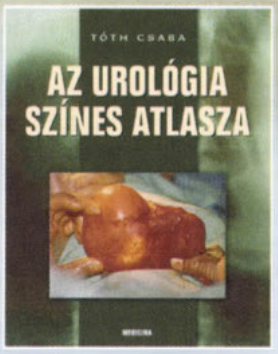
Hepatológia

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



E könyvből új megvilágításban ismerhetjük meg a különböző májbetegségek patogenezisét, az új diagnosztikai eljárásokat (pl. PCR-technikák, képalkotó eljárások), a legújabb gyógyszeres kezeléseket (interferonkezelés, nucleosid analógok), valamint az intervenciós és a sebészeti (májtranszplantáció) terápiás beavatkozásokat. A szöveg megértését mintegy ötszáz ábra és jól áttekinthető táblázat segíti. Belgyógyászati és gasztroenterológiai szakvizsgára készülő orvosoknak nélkülözhetetlen ismeretanyagot tartalmaz. Gyakorló orvosok, kutatók haszonnal forgathatják.

Formátum: 202 x 285 mm *Terjedelem:* 1200 oldal *Bolti ár:* 6500 Ft



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, kezelési lehetőségeit, szövődményeit.

Formátum: 202 x 226 mm
Terjedelem: 104 oldal
Bolti ár: 2700 Ft

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

Cecil: A belgyógyászat lényege

A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella, Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lídia, Vereckei András

A „Cecil Essentials of Medicine" tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine" ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.
Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

Formátum: 214 x 275 mm *Terjedelem:* 1000 oldal *Bolti ár:* 6500 Ft

MEDICINA

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban
Borbély Katalin dr.

Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia)
Pár Alajos dr.

A kórbonctani vizsgálat szerepe a klinikai diagnózis igazolásában intenzív osztályos beteganyagon
Simon Judit dr., Rudas László dr., Iványi Béla dr.

Mikroorganizmusok és anyagaik, valamint immunszuppresszív gyógyszerek biológiai hatásai egérmodellben
Anderlik Piroska dr.

Congenitalis haemolyticus anaemia és akut lymphoblastos leukaemia társulása: esetismertetés
Magyarosy Edina dr., Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr.

Epilepszia funkcionális képalkotó (PET és SPECT) vizsgálata
Borbély Katalin dr.

A thrombocytatranszfúziók hatásának/hatástalanságának biológiai problémái
Nagy Sándor dr., Rácz Zoltán dr.

Retinsav hatása a citogenetikai remisszióra krónikus myeloid leukaemia interferonnal kezelt első krónikus fázisában
Egyed Miklós dr., Mihályfalvi Zita dr., Kollár Balázs dr., Rumi György dr., Keller Éva dr., Vass János dr., Fekete Sándorné

Első lépéseink a praeimplantatiós genetikai diagnosztikában: blastomerabiopsia
Fancsovits Péter, Bán Zoltán dr., Tóthné Gillán Zsuzsa, Urbancsek János dr., Papp Zoltán dr.

A diabeteses és hepaticus neuropathiák patomechanizmusa
Winkler Gábor dr., Kempler Péter dr.

Utazók thromboemboliája
Bihari Imre dr., Sándor Tamás dr.

Gastrointestinalis stromalis tumorok. Saját tapasztalatok 29 eset kapcsán
Sápi Zoltán dr., Kovács Rita Beáta dr., Bodó Miklós dr.

A scientometria és a hazai szakirodalmi tevékenység. Etikai és technikai kérdések
Fazekas Tamás dr., Varró Vince dr.

Az interferon-gamma aktivációs utak defektusai: a primer immunhiányos betegségek új csoportja
Erdős Melinda dr., Maródi László dr.

A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (LADA): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának része
Pánczél Pál dr., Hosszúfalusi Nóra dr., Bornemisza Beryll, Horváth Laura dr., Jánoskuti Livia dr., Füst György dr., Rajczy Katalin dr., Vatay Ágnes dr., Prohászka Zoltán dr., Madácsy László dr. Luczay Andrea dr., Blatniczky László dr., Halmos Tamás dr., Körner Anna dr., Szilvási István dr., Romics László dr.

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában
Kocsis Enikő, Forgács Attila dr., Márton Sándor

Anyai vegán diéta talaján kialakult csecsemőkori B_{12}-vitamin-hiányos macrocytaer anaemia idegrendszeri tünetekkel
Fogarasi András dr., Neuwirth Magdolna dr., Békési Andrea dr., Bocskai Edit dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

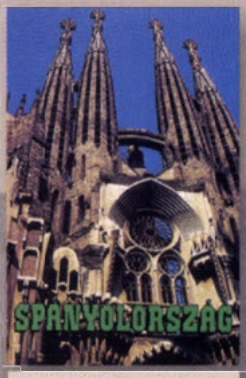
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

PANORÁMA

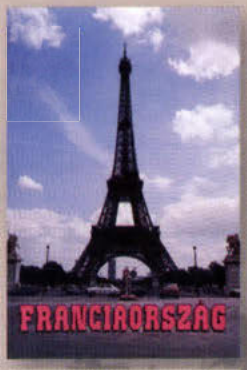
NAGYÚTIKÖNYV-SOROZATA

PANORÁMA

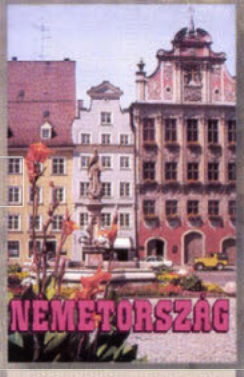
973 oldal • 3200 Ft



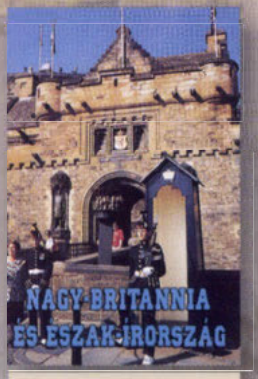
590 oldal • 1850 Ft



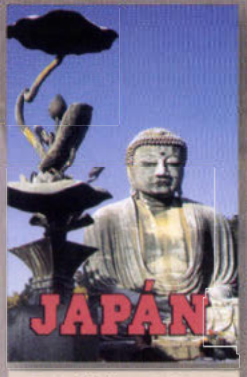
673 oldal • 2600 Ft



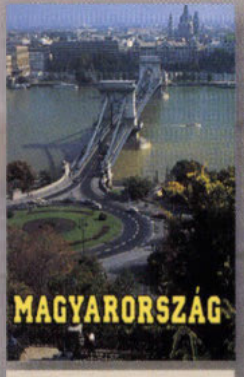
543 oldal • 2400 Ft



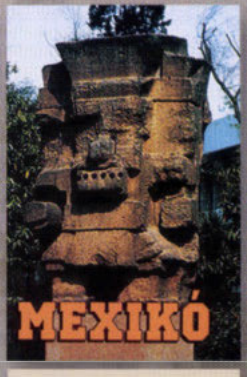
380 oldal • 2800 Ft



718 oldal • 3400 Ft



898 oldal • 2780 Ft

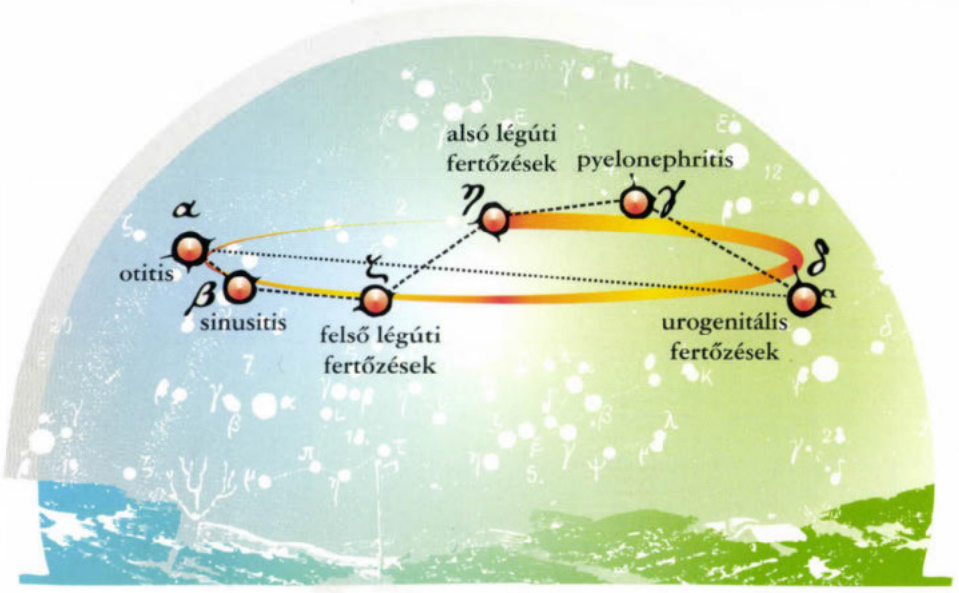


508 oldal • 2600 Ft

A Medicina Könyvkiadó ügyfélszolgálata:

Telefon: 302-6288, Fax: 302-6293

e-mail: medkiad@mail.matav.hu



Suprax®

cefixim — *200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió*

napi egyszeri adagolás

nincs ismert interakció

kedvező rezisztencia viszonyok

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.
Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

142. évfolyam, 43. szám 2001. október 28.

490 Ft

Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban 2347

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia) 2357

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN

A kórbonctani vizsgálat szerepe a klinikai diagnózis igazolásában intenzív osztályos beteganyagon 2373

KÍSÉRLETES KÖZLEMÉNYEK

Mikroorganizmusok és anyagaik, valamint immunszuppresszív gyógyszerek biológiai hatásai egérmodellben 2377

KAZUISZTIKA

Congenitalis heamolyticus anaemia és akut lymphoblastos leukaemia társulása: esetismertetés 2381

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2383

BESZÁMOLÓK 2395

HÍREK 2397

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

MEDICINA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 43 • 2345–2400 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

NITROMINT®

TERMÉKCSALÁD

tapasz

aeroszol

retard tabletta

szublingvális tabletta

... helyes irány

a nitrát terápiában

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!

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 43. szám – 2001. október 28.

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., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly 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., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Tanácsadó Testület • Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)
G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), 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. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8., telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál 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

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 43. szám – 2001. október 28.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 28., 2001. Volume 142. No. 43.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban
Borbély Katalin dr. 2347

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia)
Pár Alajos dr. 2357

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN

A kórbonctani vizsgálat szerepe a klinikai diagnózis igazolásában intenzív osztályos beteganyagon
Simon Judit dr., Rudas László dr., Iványi Béla dr. 2373

KÍSÉRLETES KÖZLEMÉNYEK

Mikroorganizmusok és anyagaik, valamint immunszuppresszív gyógyszerek biológiai hatásai egérmodellben
Anderlik Piroska dr. 2377

KAZUISZTIKA

Congenitalis haemolyticus anaemia és akut lymphoblastos leukaemia társulása: esetismertetés
Magyarosy Edina dr., Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr. 2381

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2383

BESZÁMOLÓK 2395

HÍREK 2397

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2397

KONGRESSZUSI HÍREK 2399

Functional neuroimaging in movement disorders
Borbély, K. 2347

REVIEW ARTICLES

Gastrointestinal immunology
Pár, A. 2357

QUALITY CONTROL IN MEDICINE

The role of autopsy in verifying diagnostic accuracy at the intensive care unit
Simon, J., Rudas, L., Iványi, B. 2373

EXPERIMENTAL ARTICLES

Biological effects of microorganisms, their substances and immunosuppressive drugs in mice
Anderlik, P. 2377

CASE REPORTS

Acute lymphoblastic leukaemia in a patient wih history of congenital haemolytic anemia: case report
Magyarosy, E., Marosi, A., Apjok, E. 2381

FROM THE LITERATURE 2383

CONGRESS REPORTS 2395

NEWS 2397

CONGRESS NEWS 2399

Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban

Borbély Katalin dr.

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest, Nukleáris Medicina Osztály
(osztályvezető főorvos: Borbély Katalin dr.)

A pozitron emissziós tomográfia (PET) és a single foton emissziós komputertomográfia (SPECT) az agyi regionális metabolizmus/véráramlás és dopaminerg receptoraktivitás mérésével nagymértékben segítik a mozgászavarokban szenvedő betegek klinikai vezetését. A dopaminerg rendszer megjelenítése hasznos és hatékony módszere a Parkinson-kór és más neurodegeneratív megbetegedések differenciáldiagnosztikájának. A parkinsonizmus hátterében legtöbbször Parkinson-kór áll. Tekintettel a terápiás válaszban és a prognózisban tapasztalható különbségekre, fontos a Parkinson-kór és a Parkinson-szindróma elkülönítése. Mivel a Parkinson-kór tisztán praesynapticus megbetegedés, a prae- és postsynapticus dopamin D_2-receptorok megjelenítése segít a Parkinson-kór és a Parkinson-szindróma elkülönítésében. A dopamintranszporter ligandok alkalmazása a Parkinson-kór kialakulására veszélyeztetett egyének esetében lehetővé teszi a betegség korai felismerését. A funkcionális képalkotó eljárások hasznosak a mozgászavarokban szenvedő betegek klinikai vezetésében, segítségükkel objektív módon monitorozható az új terápiás módszerek hatékonysága, jól követhető a neuronalis transzplantáció eredményessége és ezen betegségek progressziója.

Kulcsszavak: PET, SPECT, mozgászavarok

Functional neuroimaging in movement disorders. Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) highly contribute to the management of patients with movement disorders by measuring regional cerebral metabolism/blood flow and dopamine receptors. Imaging of the dopaminergic system is a powerful tool for distinguishing patients with neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease. Parkinsonism is most of the time caused by idiopathic Parkinson's disease. Considering the differences in therapeutic response and prognosis, differentiation between Parkinson's disease and „parkinsonism-plus syndromes" is important. Visualisation of pre- and postsynaptic D_2 dopamine receptors by using receptor ligands helps to discriminate between Parkinson's disease and „parkinsonism-plus syndromes" as Parkinson's disease is a presynaptic disease. Early disease detection in subjects suspected at risk for developing Parkinson's disease has become possible using ligands for the dopamine transporter. Functional imaging modalities are useful in the management of patients with movement disorders, are able to monitor in an objective way the efficacy of new pharmacological therapies, can document the effect of neuronal grafting for Parkinson's disease, and delineate the progression of these diseases.

Key words: PET, SPECT, movement disorders

A Parkinson-szindróma hátterében zömében Parkinson-kór áll. A klinikai tünetek alapján Parkinson-kórnak tartott betegségek 20–25%-a viszont nem Parkinson-kór, hanem egyéb neuropatológiai megbetegedés, beleértve a multiszisztémás atrophiát (MSA), a progresszív szupranukleáris bénulást (PSB) és az egyéb basalis ganglion (BG) betegségeket (36). Ez az arány a betegség korai stádiumában magasabb is lehet. A megfelelő terápiás stratégia megválasztásához és a prognózis megítéléséhez fontos a Parkinson-kór és a Parkinson-szindróma elkülönítése. Az apomorfinteszt gyors és veszélytelen előrejelzője a dopaminerg hatás mérésének, alátámasztja a diagnózist, de nem igazolja a Parkinson-kórt (35).

A magasabb rendű motoros funkciók integrációjának sérülése esetén BG-károsodásra gondolunk elsősorban. A motoros funkciók klinikai vizsgálata nem egyszerű, gyakran szubjektív, nehezen, illetve nem kvantifikálható, továbbá a betegek általános fizikai és pszichés állapotának is függvénye. A mozgászavarok elkülönítésében – különösen a korai stádiumban – a morfológiai képalkotó eljárásoknak jelentősebb differenciáldiagnosztikai súlya nincs. A CT- és MR- vizsgálatok a különböző morfológiai elváltozások kizárásában segítik a klinikust (5), de nem alkalmasak a funkcionális jellemzők, biokémiai folyamatok, receptorrendszerek aktivitásának megítélésére, ami a BG-megbetegedések differenciáldiagnosztikájában az elsődleges lépésnek számít.

A radiofarmakontechnikák széleskörű alkalmazása lehetővé teszi a BG-ok fiziológiájának és biokémiájának, a prae- és postsynapticus dopaminerg rendszer érintettségi fokának mérését. Ezen betegségcsoport neurokémiai elváltozásait az emissziós CT- (ECT-) technikák (PET és SPECT) már szubklinikus stádiumban regisztrálják. A receptorrendszerek PET- (pozitron emissziós tomográf) és SPECT- (single foton emissziós komputertomográf) vizsgálata mind jobban terjed (10).

Az ECT-kamerák az élő szövetekbe juttatott izotópok sugárkibocsátását érzékelik és képezik le. PET-

Rövidítések: AD = Alzheimer-dementia; ALS = amyotrophiás lateralsclerosis; BG = basalis ganglion; ECT = emissziós CT; MSA = multiszisztémás atrophia; NC = nucleus caudatus; NL = nucleus lenticularis; PET = pozitron emissziós tomográf; PSB = progresszív szupranukleáris bénulás; SN = substantia nigra; SPECT = single foton emissziós komputertomográf

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

eljárás esetén ciklotronból (gyorsítóberendezésből) nyert pozitronkibocsátással bomló izotópok szükségesek, míg a SPECT-kamera a jóval egyszerűbben hozzáférhető, elsősorban gamma-sugárzó ún. „egy foton" izotópokkal is működtethető. A felhasználható izotópok egyszerűbb hozzáférhetősége és a kamerarendszer viszonylag alacsony költségigénye miatt a SPECT-technika szélesebb körben terjedt el. Az adott szerv funkciójától függően megválasztható az a molekula, amelynek affinitása van a vizsgálni kívánt funkcióhoz, szervhez. A választott molekula, gyógyszer (farmakon) izotóppal megjelölhető (létrejön a radiofarmakon, trészer, radioligand), és a betegbe juttatva a radiofarmakon eloszlása a célszervben PET- és SPECT- kamerával mérhető. A PET a kvantitatív mérési lehetőségek miatt felülmúlja a SPECT-módszert. A PET-módszert a műszerek folyamatos tökéletesítése és a radiofarmakonok állandó fejlesztésének széleskörű lehetőségei az agy funkcionális, nem invazív vizsgálatának arany standardjává tették.

Az utóbbi időben egyre több radiofarmakon jelenik meg, amelyek felhasználásával a prae- és postsynapticus dopaminrendszer PET-, illetve SPECT-módszerrel vizsgálható *(1. táblázat)*. A receptortrészerek alkalmazásához különösen fontosak a magas szenzitivitású és felbontású SPECT-rendszerek.

A PET objektíven méri a biokémiai változásokat, például a nucleus caudatusok (NC) cukoranyagcsere-csökkenését Huntington-megbetegedésben vagy a dopaminszintézist Parkinson-kórban. Az ECT-módszerek segítik a dopamimetikus szerek hatékonyságának előrejelzését, elkülönítik az L-dopára reagáló parkinsonizmust (valószínűleg Lewy-test típusú) az L-dopára nem reagáló parkinsonizmustól (nagy valószínűséggel egyéb BG eredetű megbetegedés). A biokémiai elváltozások a klinikai tüneteket megelőzően *in vivo* detektálhatók, mivel a tünetek kialakulásáig a substantia nigra (SN) sejtjeinek kb. 1/3-a elpusztul. A mozgászavarok preklinikai regisztrálása fontos a betegség eredetének tisztázásában, a neuroprotektív terápia megválasztásában, de ugyancsak egyedülálló a Parkinson-kór transzplantációs sebészetének indikálásában, hatásfokának, eredményességének megítélésében.

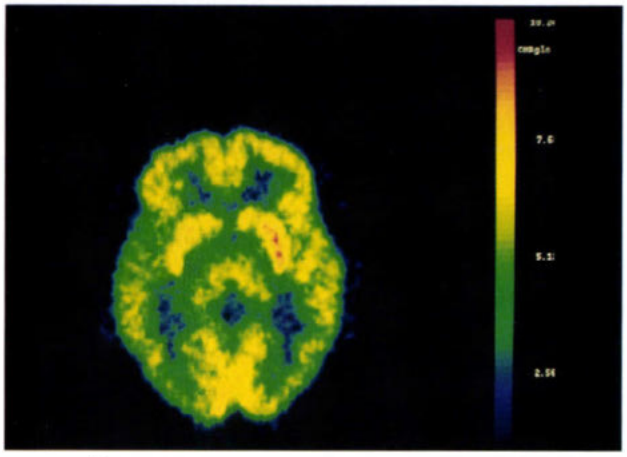
Agyi regionális metabolizmus és véráramlás

A neuronalis aktivitás mérésére leggyakrabban alkalmazott trészerek a ^{18}F-fluorodezoxiglukóz (FDG) (cukoranyagcsere feltérképezése), ^{15}O, ^{15}O-nel jelölt víz (véráramlás feltérképezése). Ezek a vizsgálatok fontosak a vascularis tényezők tisztázásában, valamint a különböző dementiaformáktól történő elkülönítésben (10). A dementia a mozgászavarok gyakori kísérője, a Parkinson-kórban szenvedő betegek kb. 40%-ában jelentkezik. Dementálódási tünetek társulása esetén az agyi glukózanyagcsere mintázata – Parkinson-kórban – hasonló az Alzheimer-dementia (AD) betegekben látottakhoz *(1. ábra)* (hátsó temporalis és parietalis hypometabolismus) (40). A betegség elkülönítése az AD betegektől – különösen a korai stádiumban – sem klinikailag, sem patológiailag nem egyszerű. A morfológiai képalkotó eljárások többnyire negatívak. A glukózanyagcsere, oxigénextractio és véráramlás globálisan csökken Parkinson-kórban (23, 50, 73). A nyomjelző csökkené-

1. táblázat: A dopaminerg rendszer vizsgálata PET-/SPECT-módszerrel

Dopaminreceptor ligandok	PET	SPECT	Kötődés helye/funkció
^{18}F-fluoro-6-L-dopa	+		prae/dopaminturnover
^{123}I-(1R)-2-β-carbometoxi-3-β-(4-iodofenil-tropan) *(^{123}I-β-CIT)*		+	prae/dopamintranszporter
^{123}I-FP-CIT, ^{123}I-IPT		+	prae/dopamintranszporter
^{18}F-2-β-carbometoxi-3-β-(4-fluorophenil)-tropan-1,5-naphthalnendisulfonat *(^{18}F-IN 35, 428* vagy *CFT)*	+		prae/dopamintranszporter
^{99m}Tc-TRODAT-1		+	prae/dopamintranszporter
^{11}C-WIN 35, 428	+		prae/dopamintranszporter
^{11}C-nomifensin	+		prae/dopaminreuptake
^{11}C-dihidrotetrabenazin *(^{11}C-DTBZ)*	+		vesicularis transzporter
^{11}C-racloprid	+		post D_2-receptor-sűrűség
^{123}I-iodo-benzamid *(^{123}I-IBZM)*		+	post D_2-receptor-aktivitás
^{123}I-iodo-benzofuran *(^{123}I-IBF)*		+	post D_2-receptor-aktivitás
^{123}I-iodo-lisurid *(^{123}I-ILIS)*		+	post D_2-receptor-aktivitás
^{76}Br-bromo-lisurid	+		post D_2-receptor-sűrűség
^{11}C-N-metil-spiperon *(^{11}C-NMSP)*	+		post D_2-receptor-sűrűség
3-(2'-[^{18}F]fluoroetil)spiperon *(^{18}F-FESP)*	+		post D_2-receptor-sűrűség
^{18}F-metilspiroperidol	+		post D_2-receptor-sűrűség
^{123}I-2'-iodo-spiperon *(^{123}I-2'-ISP)*		+	post D_2-receptor-aktivitás
N-^{11}C-metil-benperidol *(11C-NMB)*	+		post D_2-receptor-sűrűség
[^{18}F]-FIDA2 (R)-(+)-2,3-dimetoxi-5-iodo-N-[(1-(4'-fluorobenzil)-2- pirrolidinil) metil] benzamid	+		post/D_2-/D_3-receptor-sűrűség
[^{123}I]FIDA2 (R)-(+)-2,3-dimetoxi-5-iodo-N-[(1-(4'-fluorobenzil)-2- pirrolidinil) metil] benzamid		+	post D_2-/D_3-receptor-aktivitás
^{11}C-FLB 457	+		post extrastriatalis D_2-/D_3-receptor-aktivitás
^{123}I-epideprid		+	post extrastriatalis dopaminerg receptoraktivitás

prae = praesynapticus; post = postsynapticus



1. ábra: ^{18}F-FDG-PET transzverzális kép. Hypermetabolismus a bal oldali nucleus lenticularisban; jobb oldali túlsúlyú kétoldali temporalis hipometabolizmus. Parkinson-kór korai stádiuma; klinikailag jobboldali Parkinson-tünetek, dementia jeleivel

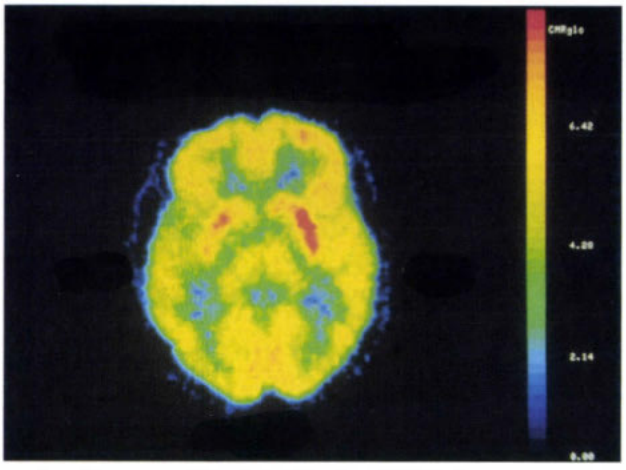
se arányban van a bradykinesia és dementia mértékével. A mesocorticalis régiókban a csökkenés mértéke viszonylag kifejezettebb a véráramlásban, mint a glukózmetabolizmusban (73), amely az agyi véredények csökkent dopaminerg innervatiójával hozható összefüggésbe. PSB-ben az eltérések főként a frontalis régióban vannak, bár egyéb corticalis régiók is érintettek. A vascularis komponens tisztázásához acetazolamiddal végzett terheléses ECT- (klinikai gyakorlatban rendszerint SPECT-) vizsgálat végzése indokolt, amely hasznos az egyéb dementiaformáktól történő elkülönítésben is. AD-megbetegedésben a kétoldali temporoparietalis vérátáramlás csökkenéshez a későbbiekben a frontalis lebenyek érintettsége is társulhat. Pick-atrophiában elsősorban a frontalis lebenyek vérátáramlásának csökkenését regisztráljuk, míg cerebrovascularis kórképekben a nagyerek ellátási területeiben, vagy kisérbetegségre jellemzően diffúz, illetve gócos perfusiozavart látunk, többnyire csökkent cerebrovascularis rezervkapacitással. Hasonló véráramlási és anyagcseretérképmintázattal találkozunk a PET-vizsgálatok során is.

Azokban a betegekben, akiknél a tünetek egy oldalra lokalizálódnak vagy aszimmetrikusak, a PET glukózanyagcsere-térkép hypermetabolismust mutat a klinikai tünetekkel ellenoldali nucleus lenticularisban (NL) *(2. ábra)* (11), illetve a globus pallidusban (50, 73) és csökkent ^{18}F-fluorodopa-felvételt (praesynapticus receptoraktivitást) a striatumban, amely a betegség előrehaladtával fokozódik. Parkinson-kórban és 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) okozta parkinsonizmusban a dopaminerg sejtek számának csökkenése áll fenn, ami PSB-ben is megtalálható. MPTP-vel kezelt majmokban és MPTP okozta parkinsonizmusban aszimptómás dopaminerg deficit regisztrálható (17).

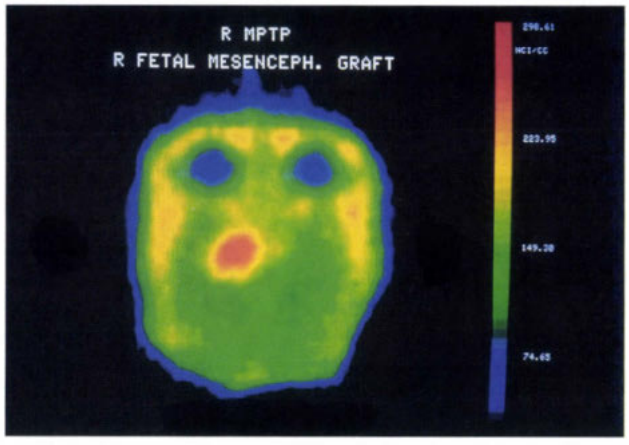
Receptoraktivitás mérése

Sokféle vegyületet használnak a dopaminreceptorok megjelenítésére PET- (48, 59) és SPECT-vizsgálatokkal (23, 54). D_1-, D_2-, D_3-, D_4- és D_5-dopamin-receptorokat különböztetünk meg. A ^{18}F-fluorodopa a dopaminturnover vizsgálatára alkalmas radiofarmakon, segítségével megbízhatóan mérhető a funkcionáló nigrostriatalis dopaminerg sejtek száma (48, 68) *(3. ábra)*. A ^{11}C-raprid a postsynapticus D_2-dopamin-receptorok specifikus vizsgálatára, a levodopa kötési képességének mérésére alkalmas trészer *(4. ábra)*, kötődése független az oralis levodopa adagolásától. Parkinson-kór korai stádiumában fokozott a radiofarmakonfelvétel a putamenben, az NC-ban nincs eltérés, a betegség előrehaladtával a putamen aktivitása jelentősen csökken (4). A spiperonvegyületeket a dopamin D_2- és szerotonin S_2-receptorok megjelenítésére és mérésére széleskörűen alkalmazzák *(5. ábra)*. A ^{11}C-SCH23390 az NC és a putamen dopamin D_1-receptor sűrűségének mérésére használt radiofarmakon.

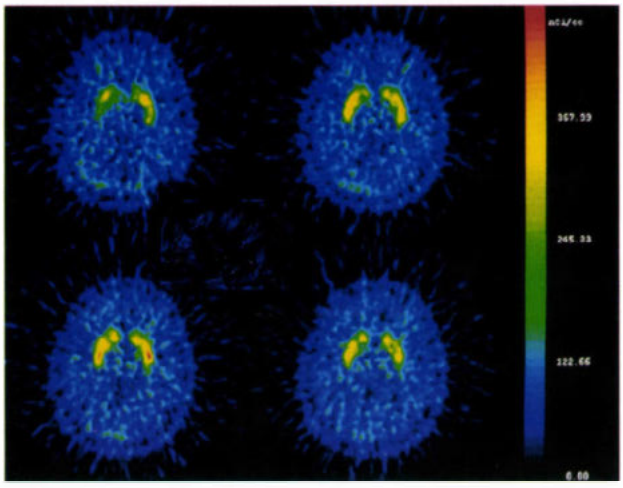
^{123}I-β-CIT kokainanalóg, a striatalis dopaminreceptorok mérésére alkalmazható SPECT-radiofarmakon. ^{123}I-IPT, ugyancsak kokainanalóg vegyület, sze-



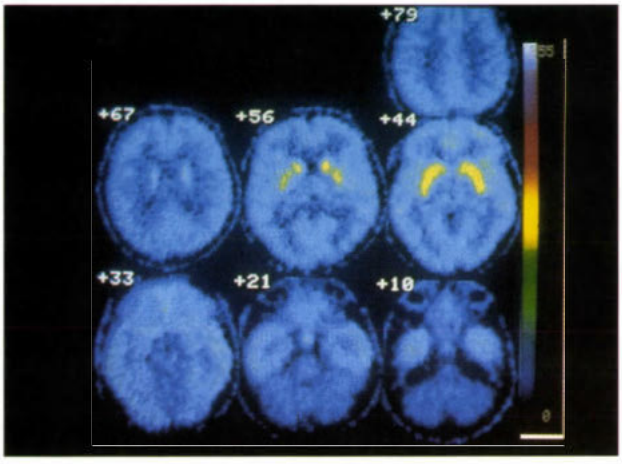
2. ábra: ^{18}F-FDG-PET transzverzális kép. Hypermetabolismus a bal oldali nucleus lenticularisban. Parkinson-kór korai stádiuma; klinikailag jobb oldali hemiparkinson-tünetek



3. ábra: ^{18}F-fluorodopa-PET transzverzális kép foetalis mesencephalicus transzplantáció után. MPTP okozta parkinsonizmus majommodellben. Az intenzív receptoraktivitás a graft életképességére utal a striatumban



4. ábra: ^{11}C-racloprid-PET transzverzális kép Parkinson-kór kezdeti stádiumában. Normális postsynapticus D_2-dopamin-receptor-sűrűség



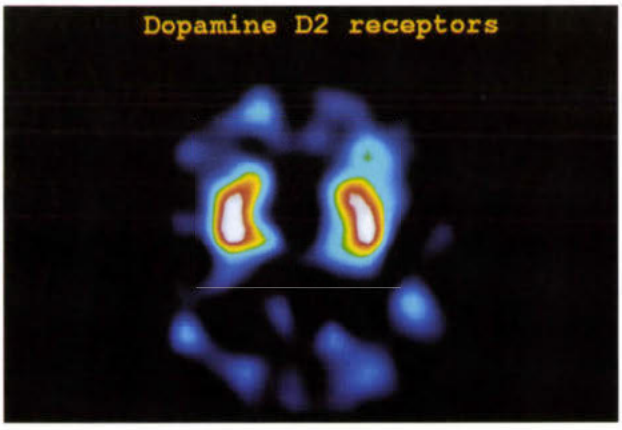
5. ábra: ^{11}C-NMSP-PET transzverzális kép MPTP-parkinsonizmusban. Normális postsynapticus D_2-dopamin-receptor-sűrűség és szerotonin-S_2-receptor-kötés

lektíven kötődik a dopamin „újrafelvétel" helyéhez. Parkinson-kórban szignifikánsan csökken a BG-ok trészerfelvétele az occipitalis kéreg trészerfelvételéhez viszonyítva (37, 48). A ^{123}I-IBZM a postsynapticus D_2-dopamin-receptor-kötés mérésére az egyik legelterjedtebben használt SPECT-radiofarmakon (*6.* és *7. ábra*). Ez a benzamidvegyület a ^{11}C-racloprid PET-vegyület közeli analógja, patkányagyszövetben specifikus D_2-dopamin-antagonista aktivitást mutat, magas D_2-kötési affinitással és alacsony nem specifikus kötéssel (39). Majmokon végzett *in vivo* kísérletek a ^{123}I-IBZM injektálását követően szignifikáns trészerfelvételt mutattak az agyban (39): a BG-ok az 5. percre jelentek meg, az agyi féltekék az injekciót követően 10 perccel mutatták a maximumot. Két órával az injektálást követően a BG radiofarmakonfelvétele 3,72% volt, 20 órával később 0,7%-ra csökkent (39); a BG és cerebellumok radiofarmakonfelvételének aránya 4,93, a cortex és a cerebellum aránya 1,44 volt (39). A striatalis receptoraktivitás és az L-dopa-terápia hatásfoka közötti legszorosabb korrelációt a 120 perces felvételek mutatták (12, 39). Az antikolinerg szerek – az amantadin, selegilin vagy amitryptylin – nem befolyásolják a ^{123}I-IBZM-kötést (64). A ^{123}I-IBZM-trészer zsíroldékony vegyület, a vér-agy gáton egyszerű diffúziós mechanizmussal jut át; sugárdozimetriai és farmakológiai paraméterei alapján biztonsággal alkalmazható humán vizsgálatokra (39).

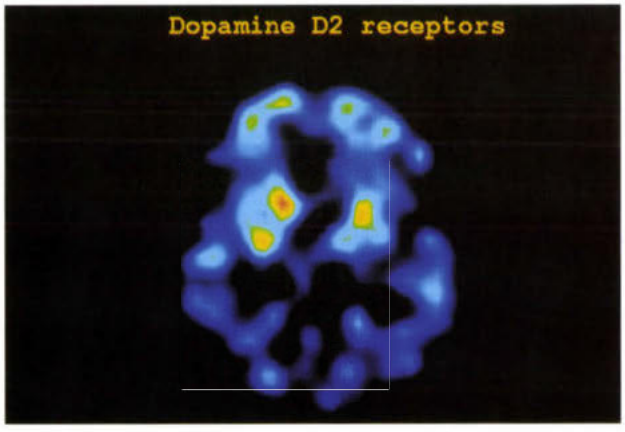
A közeljövőben várható a ^{99m}Tc-mal jelezhető farmakonok (például ^{99m}Tc-TRODAT-1, dopamintranszporter ligand) széleskörű elterjedése.

Receptoraktivitás a klinikum függvényében

A legmagasabb D_2-dopamin-receptor sűrűség a striatumban van. A ^{18}F-dopa radiofarmakonfelvétel a nigrostriatalis dopaminerg rendszer állapotát tükrözi. Az *in vivo* trészerfelvétel mértéke párhuzamban áll a nigralis sejtszámmal.



6. ábra: ^{123}I-IBZM-SPECT transzverzális kép. Normális striatalis postsynapticus D_2-dopamin-receptor-aktivitás Parkinson-kór kezdeti szakaszában



7. ábra: ^{123}I-IBZM-SPECT transzverzális kép. Kifejezetten csökkent striatalis postsynapticus D_2-dopamin-receptor-aktivitás L-dopa-terápiára nem reagáló Parkinson-szindrómában

2. táblázat: Receptor képalkotás használata Parkinson-kórban

Radiofarmakon	PET és SPECT	Magyarázat
Praesynapticus markerek ^{18}F-Dopa PET ^{123}I-β-CIT SPECT ^{123}I-FP-CIT SPECT ^{11}C-WIN 35,428 PET stb.	Csökkent trészerfelvétel a putamenben és nucleus caudatusban	A betegség korai előrejelzője, korrelál a klinikai tünetekkel, meghatározza a betegség stádiumát. Megkülönbözteti a mozgászavarokat. Monitorozza a foetalis transzplantáció hatékonyságát.
Postsynapticus markerek: ^{11}C-racloprid-PET ^{123}I-IBZM-SPECT stb.	Nincs eltérés a normálcsoporttól. L-dopa-terápiát követően, vagy gyógyszerrezisztens betegekben csökken a trészerfelvétel.	Előrejelzi az L-dopa terápiára adott választ. Megkülönbözteti a mozgászavarokat.

A dopamintranszporter ligandok nem csak a mozgászavarok diagnosztikájában, de a terápia megválasztásában is páratlan értékűek *(2. táblázat)*. Tekintettel a SPECT szélesebb körű elérhetőségére, a SPECT-radioligandok fejlesztése kiemelt fontosságú.

Sporadikus, levodopára reagáló Parkinson-kórban a striatalis ^{18}F-dopa-felvétel karakterisztikus mintázata látható, amely megfelel a putamenhez vezető ventrolateralis nigralis pályasérülés képének, amelyet a postmortem vizsgálatok is alátámasztanak (48). A putamen és NC trészerfelvétele 40–80%-ban csökken a normálcsoporthoz viszonyítva. PSB-ben, ahol a nigrostriatalis pálya egységesen sérül, a ^{18}F-fluorodopa-PET kifejezetten, homogénen csökkent trészerfelvételt mutat az anterior és posterior putamenben, valamint az NC-ban. A klinikai tünetek súlyossági foka, a tünetek aszimmetricitása és a ^{18}F-fluorodopa-, illetve ^{11}C-nomifensin-felvétel között összefüggést találtak a putamenben, de nem találtak összefüggést az NC-ban. Ez a tény arra enged következtetni, hogy a mozgás kontrolljában a putamennek van fontosabb szerepe.

^{18}F-fluorodopa- és ^{11}C-racloprid-PET-mérésekkel Parkinson-kóros betegekben postsynapticus dopamin-D_2-receptor up-regulációt mértek, csökkent praesynapticus dopafelvétel mellett. Azokban a betegekben, akikben nem ezt a mintázatot találták – a prae-és postsynapticus receptorkötésben is csökkenést tapasztaltak – a későbbiekben MSA-t diagnosztizáltak.

^{123}I-β-CIT-SPECT vizsgálatok eredményei alapján Parkinson-kóros betegekben az NC és putamen dopaminerg idegi végződéseinek 20–39%-a károsodik a normálcsoporthoz viszonyítva; ^{11}C-WIN-35,428-PET-mérésekkel az anterior és posterior putamen dopamin-transzporter kötésében 48, illetve 55% csökkenés mutatkozhat.

Huntington-kórban súlyos fokú NC degeneráció lép fel, aminek következtében bilateralis D_2-receptor-kötés csökkenés látszik a képeken. Ugyancsak csökken a GABAerg kötési képesség a normális kontrollcsoporthoz viszonyítva.

A striatalis D_2-dopamin-receptor-sűrűség csökkenése striatalis patológiát eredményez, például Wilson-kórban (63). PET- és neuropatológiai vizsgálatok egybehangzóan azt mutatták, hogy Parkinson-kórban a striatumban fokozott vagy normális a dopaminreceptor-sűrűség összehasonlítva az egészséges kontrollegyénekkel, míg az egyéb BG-megbetegedésben csökken (13, 15, 29, 43, 56, 59). PSB- és MSA- betegek ^{123}I-IBZM-SPECT-vizsgálata is csökkent receptorkötést mutat a BG-okban (64). A normális ^{123}I-IBZM-kötés de novo Parkinson-kórban szenvedő betegekben arra utal, hogy dopaminerg gyógyszerekre jól reagálnak (12, 16). A szignifikánsan alacsony IBZM-kötés kizárja a Parkinson-kór fennállását; a betegek hosszú távon szegényesen vagy nem reagálnak L-dopa-kezelésre, a betegek 67–70%-ában rövidesen olyan tünetek jelennek meg, amelyek egyéb BG-betegségre utalnak (12, 34). Szoros összefüggés igazolható a ^{123}I-IBZM-SPECT-eredmények és apomorfin vagy oralis L-dopa-kezelés hatékonysága között (64). Pozitív apomorfinteszt-reakciót és pozitív L-dopa terápiás hatást mutató betegek BG radiofarmakon kötése nem különbözik szignifikánsan a normális kontrollcsoport adataitól. Azok a betegek, akik negatív apomorfintesztet és szignifikánsan csökkent IBZM-kötést mutatnak, nem Parkinson-kórban, hanem egyéb BG-megbetegedésben szenvednek (34). *Severson és mtsai* a striatum ^{3}H-spiperon-kötésben 10 évenként, korral összefüggő, kb. 2,5%-os csökkenést mértek a kontrollcsoportban (65).

Postsynapticus dopaminerg aktivitás és az L-dopa-terápia hatásfokának összefüggése

A striatalis dopaminreceptor-változások mind a mai napig nem tisztázottak. A postsynapticus striatalis dopaminreceptorok szerepéről a postmortem és *in vivo* PET-vizsgálatok eltérő eredményeket írnak le (29, 58). Az L-dopa-terápia hatásfokát a postsynapticus receptorok állapota befolyásolja (13, 15). A betegeknek normális sűrűségű D_2-dopamin-receptorral kell rendelkezniük ahhoz, hogy a dopamimetikus szerekre pozitívan reagáljanak. *Guttman és mtsai* (29) szerint az L-dopa-terápia alkalmazásának időbeni terjedelme nem okoz változást az NC és putamen ^{3}H-spiperon kötésében, amit az magyarázna, hogy a D_2-dopamin-receptor-sűrűségben semminemű változás nem mutatkozik sem a betegség előrehaladtával, sem a terápia időbeni elhúzódásával. ^{11}C-racloprid-PET- és ^{123}I-IBZM-SPECT-vizsgálatok a nem kezelt betegekben a normálcsoporthoz

hasonló D_2-kötési értékeket mutatnak. Magasabb D_2-receptor-kötési aktivitás mutatkozik unilateralis vagy aszimmetrikus klinikai kép esetén, a kifejezettebb tüneteket mutató végtagokkal ellenoldali putamenben.

A Parkinson-betegek kb. 50%-ának a hosszú ideig tartó L-dopa-terápiára mutatott reakciója nem kielégítő vagy fluktuáló (49). Tanulmányokkal igazolták, hogy a krónikus L-dopa-terápia a striatalis dopaminreceptorok csökkent aktivitását okozhatja (16, 58). Kísérleti vizsgálatok is igazolták, hogy a krónikus L-dopa- vagy dopaminagonista-terápia a D_2-receptorok aktivitásának csökkenését eredményezheti (52, 57). Ezek az adatok összefüggésben állnak azokkal a gálatokkal, amelyek csökkent postsynapticus D_2-dopamin-receptor-sűrűséget igazoltak a Parkinson-kórral kezelt betegek striatumában (15, 72). ^{18}F-fluorodopa-vizsgálatok azt mutatták, hogy a receptoraktivitás szignifikánsan csökkent azokban a Parkinson-betegekben, akikben az L-dopa-kezelése szegényes terápiás hatásfokot mutatott és a striatalis receptoraktivitás-csökkenés mértéke a későbbiekben még tovább fokozódott.

Rinne patológiai vizsgálataiban azok a Parkinson-kóros betegek, akik L-dopa-terápiára jól reagáltak, normális striatalis ^{3}H-spiperon-kötést mutattak, míg ellenkezőleg, a D_2-dopamin-receptor-sűrűség csökkent a fluktuáló hatást mutató csoportban. *Ahlskog és mtsai* 40%-os D_2-dopamin-receptor-sűrűség-csökkenést találtak azoknak a betegeknek az NC-ában, akik fluktuáló terápiás hatást mutattak és ezért cerebralis transzplantációban részesültek (1). *Brooks* ^{11}C-racloprid-PET-vizsgálatai több mint 40%-os csökkenést mutattak a striatumban a fluktuáló terápiás reakciót mutató Parkinson-kórral kezelt betegek esetén (15). Hasonló megfigyeléseket tettek ^{123}I-IBZM-SPECT-vizsgálatok során is; szignifikáns trészerfelvétel-csökkenést csak az L-dopa-terápiára szegényesen, vagy nem reagáló betegekben tapasztaltak (12). MSA-ban vagy egyéb nem Parkinson-kórban szenvedő betegek ^{123}I-IBZM-SPECT-vizsgálata kifejezett postsynapticus receptorkötés-csökkenést mutat, ami semmiképpen sem téveszthető össze a kor előrehaladásának következtében létrejött fiziológiás változással, amely kontrollcsoportok esetén mutatkozott. Ebből az következik, hogy a striatumban a receptordenzitás csökkenése magával vonja a szegényes vagy fluktuáló L-dopa-hatékonyságot. A betegek „nem Parkinson-kór" diagnózissal alacsony postsynapticus receptoraktivitást mutatnak. Nincs korreláció a CT-/MR-képek és az IBZM-SPECT-vizsgálatok között. *Chase és mtsai* arra a centrális farmakodinamikai faktorra hívták fel a figyelmet, hogy a nigrostriatalis rendszerben a dopaminszintézis és őrzési kapacitás egyensúlya megbomlik (18). A nem Parkinson-kóros betegek megkülönböztethetők a Parkinson-kórban szenvedő betegektől az opioidreceptor ^{11}C-diprenorfin-PET-vizsgálattal mért kötési mintázat alapján is, mivel a Parkinson-kóros betegek a normálcsoporthoz hasonló értékeket mutatnak, ellentétben például az MSA-betegekkel, akiknél a receptorkötés az encefalinerg sejtek pusztulásával megegyező csökkenést mutat (postmortem adatok).

Mozgászavarok PET és SPECT vizsgálata. Jellemző mintázatok betegcsoportokként.

*Parkinson-kór*ban a ^{18}F-fluorodopa-felvétel csökken a striatumban, kifejezettebben a putamenben (50, 53). A dopamin regionális csökkenése postmortem mérhető a szövetekben (38). A striatalis dopaminergfunkció mértéke és megoszlása segít elkülöníteni a Parkinson-kórt a parkinsonizmus egyéb formáitól, főként PSB-től, ahol diffúzan csökken a ^{18}F-fluorodopa-felvétel. A ^{18}F-fluorodopa-felvételének mértéke párhuzamban áll a motoros teljesítménnyel, kevésbé mutat párhuzamot a rigiditással (23, 45, 67). Parkinson-kóros betegek követésében a striatalis ^{18}F-fluorodopa-felvétel progresszíven csökkent 3 év elteltével (7).

Parkinson-kórban szenvedő betegekben mellékvesevelő szöveti transzplantációt követően ^{18}F-fluorodopa-felvétel-fokozódást nem találtak (30). Foetalis mesencephalicus szöveti transzplantációt követően a radiofarmakonfelvétel fokozódása mutatkozott úgy Parkinson-kórban, mint MPTP okozta parkinsonizmusban (47, 71). Főként az MPTP okozta parkinsonizmusban mutatkozott klinikai javulás, azon csoportban, akik bilateralis transzplantációban részesültek. Parkinson-kórban a javulás mértéke kissé elmaradt, ami a dopaminerg sejtfunkció folyamatos csökkenésével magyarázható.

Nem kezelt Parkinson-kórban a specifikus D_2-antagonista ^{11}C-racloprid-felvétel fokozott, míg az aszimmetrikus tünetek esetén a klinikai tünetekkel ellenoldali striatumban magasabb ^{11}C-racloprid-felvétel látható (46, 59). A kezelt betegek normális D_2-receptor-szintet mutatnak ^{11}C-metilspiperon- és ^{18}F-fluoroetilspiperon-kötésekben (72). Krónikusan kezelt Parkinson-kórban, a motoros teljesítmény súlyos fluktuációja esetén csökkent striatalis racloprídkötés látható. Parkinson-kórban a ^{11}C-SCH23390-PET-vizsgálatok nem mutatnak eltérést a D_1-receptor-sűrűségben, viszont striatonigralis degenerációban receptoraktivitás-csökkenés mutatható ki.

MPTP-parkinsonizmus. Az MPTP szelektíven károsítja az SN pars compacta sejtjeit; hatására csökken a ^{18}F-fluorodopa-felvétel a striatumban. MPTP-t alkalmaznak állatmodellek létrehozására a parkinsonizmus patofiziológiájának és kezelésének tanulmányozására. Majmokban végzett vizsgálatok alapján a nyomjelző kötésének mértéke arányban van az idegsejtek számának csökkenésével az SN-ban (19). A ^{18}F-fluorodopa-felvétel csökkenése párhuzamot mutat a motoros teljesítménnyel, de nem áll arányban a szer okozta csökkent kognitív funkcióval. A postsynapticus elemek nem károsodnak, és a dopaminreceptorok képesek kompenzálni a dopaminerg deficitet (13, 55).

Mangán okozta parkinsonizmusban a PET-vizsgálatok a praesynapticus dopaminrendszert érintetlennek mutatták, elváltozás a postsynapticus rendszerben igazolódott.

Wilson-kór. Autoszomális dominánsan öröklődő rézanyagcsere-zavar. A glukózanyagcsere kifejezetten csökken a frontalis és parietalis szürke- és fehérállományban, az NC-ban és NL-ban (31). ^{18}F-fluorodopa-csökkenés regisztrálható a striatumban, anélkül, hogy az MRI eltérést mutatna (66). A PET-vizsgálatok alátámasztják, hogy egyes betegek reagálhatnak levodopaterápiára.

Progresszív szupranukleáris bénulás. A betegséget a subcorticalis magokban, elsősorban az SN-ban, pallidumban, az alsó agytörzs tegmentumában és a colliculusokban neurofibrillaris degenerációval járó idegsejtpusztulás jellemzi astrocytosissal. Atrophia lép fel a kérgi motoros areákban, a praefrontalis és temporalis kéregben, az NL-ban, az agytörzsben. Csökken a striatalis ^{18}F-fluorodopa-felvétel (8), ami abban különbözik a Parkinson-kórtól, hogy PSB-ben a teljes striatum érintett. A dopamin-D_2-receptor-sűrűség 15–25%-kal csökken (15, 72). Ez a csökkenés kisebb, mint előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegekben motoros fluktuációval (15). A levodopaterápiára mutatott hatástalanság oka nem a csökkent receptorsűrűség, hanem azon idegpályák károsodása, amelyek a striatumot a globus pallidussal és thalamussal kötik össze.

A frontalis lebeny-funkciók szelektív módon is károsulhatnak PSB-ben dementiával társulva (20). A frontalis lebeny glukózfelhasználása 22–30%-kal csökken (9, 20, 24, 25). Ez az elváltozás eltér az AD mintázatától, a bilateralis hátsó temporalis és parietalis metabolizmus csökkenéstől.

Multiszisztémás atrophiában a ponsban, cerebellumban, olivában, SN-ban, locus coeruleusban és striatumban idegsejt-degeneráció lép fel. A ^{18}F-fluorodopa-felvétel csökken a putamen dorsalis részében (50, 53, 54). Az eredmények megfelelnek a patológiai és neurokémiai elváltozásoknak (69). A praesynapticus dopamin „újrafelvételt" (reuptake) mérő ^{11}C-nomifensin-kötés szintén csökken. A nomifensin kötődik a noradrenerg „reuptake site"-hoz is. MSA-betegekben a nomifensinkötés a thalamusban normális, annak ellenére, hogy az autopsiás eredmények a noradrenerg funkciók érintettségére utalnak.

Olivopontocerebellaris atrophiában a glukózanyagcsere markánsan csökken a cerebellumban és az agytörzsben (27, 60). Az anyagcsere-csökkenés előbb kimutatható, mint bármilyen strukturális elváltozás morfológiai képalkotó eljárással. A cerebellum és agytörzs glukózanyagcsere-szintje párhuzamban áll a neurológiai károsodással, különösen a beszédet illetően (27).

A Huntington-kór, autoszomális domináns öröklődésű megbetegedés, amit progresszív dementia, chorea és parkinsonizmus jellemez (70). A PET-vizsgálatok preklinikai stádiumában diagnosztizálják a betegséget, és monitorozzák a neuroprotektív terápia hatásosságát. A sejtek főként az NC-ban pusztulnak. A PET szenzitivitása magas; a glukóz-felhasználás jellegzetesen csökken a striatumban, főként az NC-ban, ami akkor is érvényes, ha nincs kimutatható morfológiai eltérés (6, 21, 28, 32, 41, 74). A glukózanyagcsere-csökkenés jelen van úgy a motoros, mint a pszichés tünetek fennállása esetén. Az FDG-felvétel csökken a frontalis lebenyben és párhuzamban áll a dementia mértékével (41, 51), az NC glukózanyagcseréje párhuzamban áll a mentális funkciókkal, tanulással, memóriával, de a dystoniával nem (6, 74). NC-hypometabolismussal találkozhatunk chorea acanthocytosisban, Lesch–Nyhan-szindrómában. Az FDG-térkép jól használható a Huntington-kór preszimptómás diagnosztikájában (33).

Huntington-kórban kifejezetten csökken a striatalis ^{18}F-fluorodopa-felvétel és a ^{11}C-metilspiperonnal mért postsynapticus dopamin-D_2-receptor-kötés (3). A betegség korai stádiumában nem találtak eltérést a postsynapticus dopaminreceptor-rendszerben, amelynek aktivitása párhuzamot mutat a striatum és a globus pallidus externalis része között húzódó pálya funkciójával. A pályarendszer sérülése tehető felelőssé a choreáért (2).

Dystonia. A putamen infarktusának következményeként kialakult hemidystoniás betegben a ^{18}F-fluorodopa fokálisan csökkent, de idiopathiás dystoniában nem mutattak ki dopaminerg deficitet (42, 44). A dopaterápiára reagáló dystonia gyermekkorban jelentkezik, kevésbé kifejezett parkinsonizmussal és kitűnő levodopahatással. A ^{18}F-fluorodopa-vizsgálatok negatívak típusos esetekben (62), ami ellentétben van a csökkent ^{18}F-fluorodopa-felvétellel a Parkinson-kór korai szakaszában (22).

Corticobasalis gangliondegenerációt először olyan beteg kapcsán írtak le, akinél parkinsonizmus és egyoldali apraxia tüneteit tapasztalták. A corticalis oxigénfelhasználás csökkent a temporalis superior és posterior, parietalis inferior és occipitalis régiókban (61). A csökkenés kifejezettebb a szimptómás oldallal ellentétes régiókban. A glukózmetabolizmus generalizáltan csökken, főként a frontalis régiókban (23). A ^{18}F-fluorodopa-vizsgálatok aszimmetrikus striatalis felvételt mutattak, csökkenést a neurológiai deficittel ellentétes oldalon mértek (61).

Amyotrophias lateralsclerosis (ALS) és parkinsonizmus, dementia gyakori a Chamorro-törzsben Guamszigeten. A nép a betegséget Lytico-bodig megbetegedésnek hívja. Parkinsonizmus tüneteivel a ^{18}F-fluorodopa-vizsgálatok markáns striatalis csökkenést mutattak, praesynapticus dopaminerg károsodásra utalva. A betegek (csak ALS tüneteivel) közepes mértékű ^{18}F-fluorodopa-felvételt mutattak, ami arra enged következtetni, hogy ezen törzsben ugyanaz a betegség kétféle klinikai manifesztációban létezik.

A *neuroacanthocytosis* olyan megbetegedés, amelyet parkinsonizmus, chorea, dystonia, tick, görcsök és dementia előfordulása jellemez. Sok hasonlóságot mutat a Huntington-kórral, beleértve az NC-atrophiát. A glukózmetabolizmus jelentősen csökken az NC-ban és a putamenben, hasonlóan a Huntington-kórhoz. A ^{18}F-fluorodopa-felvétel ugyancsak csökken, hangsúlyozottan a putamenben (14). Dopamin-D_2-receptor-vizsgálatok a ^{11}C-racloprid csökkenését mutatják a putamenhez viszonyítva, az NC fokozottabb érintettségére utalva. Ezek az eredmények a nigrostriatalis (kóros ^{18}F-fluorodopa-felvétel) és striatalis interneuronok (kóros ^{11}C-racloprid-felvétel) károsodására egyaránt utalnak. Az NC D_2-

receptorainak sérülése choreával hozható összefüggésbe, a praesynapticus dopaminerg károsodás parkinsonizmussal.

IRODALOM: 1. *Ahlskog, J. E., Richelson, E., Nelson, A.:* Reduced D_2 dopamine and muscarinic cholinergic receptor densities in caudate specimens from fluctuating responders. Ann. Neurol., 1991, *30,* 185-191. – 2. *Albin, R. L., Reiner, A., Anderson, K. D. és mtsai:* Striatal and nigral neuron subpopulation in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. Ann. Neurol., 1990, *27,* 357-365. – 3. *Antonini, A., Schmidt, W., Spiegel, W. és mtsai:* Cerebral glucose metabolism and striatal dopamine receptor density measured with PET in subjects at risk for Huntington's disease. Mov. Disord., 1992, *7(Suppl.),* 145. – 4. *Antonini, A., Schwarz, J., Oertel, W. H. és mtsai:* Long-term changes of striatal dopamine D_2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [11C] raclopride. Mov. Disord., 1997, *12,* 33-38. – 5. *Atlas, S. W.:* Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. Raven Press, New York. 1991, 602-624. old. – 6. *Berent, S., Giordani, B., Lehtinen S. és mtsai:* Positron emission tomoraphic scan investigations of Huntington's disease: Cerebral metabolic correlates of cognitive function. Ann. Neurol., 1988, *23,* 541-546. – 7. *Bhatt, M., Snow, B. J., Martin, W. R. és mtsai:* Positron emission tomography suggests that the rate of progression of idiopathic parkinsonism is slow. Ann. Neurol., 1991, *29,* 673-677. – 8. *Bhatt, M., Snow, B. J., Martin, W. R. és mtsai:* Positron emission tomography in progressive supranuclear palsy. Arch. Neurol., 1991, *48,* 389-391. – 9. *Blin, J., Baron, J. C., Agid, Y.:* Positron emission tomography in progressive supranuclear palsy. In Functional Imaging in Movement Disorders. Szerk.: Martin, W. R. W. CRC Press, Boca Raton, Fla. 1990, 141-155. old. – 10. *Borbély K.:* PET vizsgálatok klinikai aspektusai. Clin. Neurosc./Ideggyógy. Szle., 1998, *51,* 274-280. – 11. *Borbely, K., Brooks, R., Jacob, P. és mtsa:* Positron emission tomography 18F-Deoxyglucose studies of cerebral metabolism in asymmetric parkinsonism. Int. J. Neuroradiol., 1999, *5,* 38-42. – 12. *Borbély K.:* Posztszinaptikus D_2-dopaminreceptorok megjelenítése ^{123}I-3-jodo-metoxibenzamin egyesfoton-emissziós komputertomográfiával. Clin. Neurosc./Ideggyógy. Szle., 1999, *52,* 281-287. – 13. *Borbely, K., Brooks, R. A., Wong, D. F. és mtsai:* NMSP binding to dopamine and serotonin receptors in MPTP-induced parkinsonism: relation to dopa therapy. Acta Neurol. Scand., 1999, *10,* 42-52. – 14. *Brooks, D. J., Ibanez, V., Playford, E. D. és mtsai:* Presynaptic and postsynaptic striatal dopaminergic function in neuroacanthocytosis: a positron emission tomographic study. Ann. Neurol., 1991, *30,* 166-171. – 15. *Brooks, D. J., Ibanez, V., Sawle G. V. és mtsai:* Striatal D_2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ^{11}C-raclopride and positron emission tomography. Ann. Neurol., 1992, *31,* 184-192. – 16. *Brücke, T., Podreka, I., Angelberger, P. és mtsai:* Dopamine D_2-receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1991, *11,* 220-228. – 17. *Calne, D. B., Langston, J. W., Martin, W. R. és mtsai:* Positron emission tomography after MPTP: observations relating to the cause of Parkinson's disease. Nature., 1985, *317,* 246-248. – 18. *Chase, T. N., Juncos, J., Serrati, C. és mtsai:* Fluctuation in response to chronic levodopa therapy: pathogenetic and therapeutic considerations. Adv. Neurol., 1987, *45,* 477-480. – 19. *Chiueh, C. C., Firnau, G., Burns R. S. és mtsai:* Determination and visualization of damage to striatal dopaminergic terminals in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism by ^{18}F-labeled 6-fluoro-L-dopa and positron emission tomography. Adv. Neurol., 1987, *45,* 167-169. – 20. *D'Antona, R., Baron, J. C., Samson, Y. és mtsai:* Subcortical dementia: Frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy. Brain., 1985, *108,* 785-799. – 21. *De Volder, A., Bol, A., Michel, C. és mtsai:* Brain glucose utilization in childhood Huntington's disease studied with positron emission tomography (PET). Brain Dev., 1988, *10,* 47-50. – 22. *Eidelberg, D., Moeller, J. R., Dhawan, V. és mtsai:* The metabolic anatomy of Parkinson's disease: complementary [^{18}F] fluorodeoxyglucose and [^{18}F] fluorodopa positron emission tomographic studies. Mov. Disord., 1990, *5,* 203-213. – 23. *Eidelberg, D., Dhawan, V., Moeller, J. R. és mtsai:* The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: Regional asymmetries studied with positron emission tomography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1991, *54,* 856-862. – 24. *Foster, N. L., Gilman, S., Berent, S. és mtsai:* Glucose hypometabolism in progressive supranuclear palsy is not limited to frontal cortex. Ann. Neurol., 1987, *22,* 123. – 25. *Foster, N. L., Gilman, S., Berent, S. és mtsai:* Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. Ann. Neurol., 1988, *24,* 399-406. – 26. *Gilman, S., Markel, D. S., Koeppe, R. A. és mtsai:* Cerebellar and brainstem hypometabolism in olivopontocerebellar atrophy studied with positron emssion tomogaphy. Ann. Neurol., 1988, *23,* 223-230. – 27. *Gilman, S.:* Olivopontocerebellar atrophy. In Functional Imaging in Movement Disorders. Szerk.: Martin, W. R. W. CRC Press, Boca Raton Fla. 1990, 157-176. old. – 28. *Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Pahl, J. J. és mtsai:* A comparison of neurological, metabolic, structural, and genetic evaluations in persons at risk for Huntington disease. Ann. Neurol., 1990, *28,* 614-621. – 29. *Guttman, M., Seeman, P.:* Dopamine D_2 receptor density in parkinsonian brain is constant for duration of disease, age and duration of L-Dopa therapy. Adv. Neurol., 1987, *45,* 51-57. – 30. *Guttman, M., Burns, R.S., Martin, W. R. és mtsai:* PET studies of parkinsonian patients treated with autologous adrenal transplants. Can. J. Neurol. Sci., 1989, *16,* 305-309. – 31. *Hawkins, R. A., Mazziotta, J. C., Phelps, M. E.:* Wilson's disease studied with FDG and positron emission tomography. Neurology, 1987, *37,* 1707-1711. – 32. *Hayden, M. R., Martin, W. R. W., Stoessl, A. J. és mtsai:* Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. Neurology, 1986, *36,* 888-894. – 33. *Hayden, M. R., Hewitt, B. S. C., Stoessl, A. J. és mtsai:* The combined use of positron emission tomography and DNA polymorphisms for preclinical detection of Huntington's disease. Neurology, 1987, *37,* 1441-1447. – 34. *Hertel, A., Weppner, M., Baas, H. és mtsai:* Quantification of IBZM dopamine receptor SPET in de novo Parkinson patients before and during therapy. Nucl. Med. Commun., 1997, *18,* 811-822. – 35. *Hughes, A. J., Lees, A. J., Stern, G. M.:* Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. Lancet, 1990, *2,* 832-834. – 36. *Jellinger, K.:* The pathology of parkinsonism. In Movement disorders. Szerk.: Marsden, C. D., Fahn, S. 2. kötet, Butterworths, London. 1987, 124-165. old. – 37. *Kim, H. J., Im, J. H., Yang, S. O. és mtsai:* Imaging and quantitation of dopamine transrs with iodine-^{123}-IPT in normal and Parkinson's disease subjects. J. Nucl. Med., 1997, *38,* 1703-1711. – 38. *Kish, S. J., Shannak, K., Hornykiewicz, O.:* Uneven pattern of dopamine loss, in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. N. Engl. J. Med., 1988, *318,* 876-880. – 39. *Kung, H. F., Alavi, A., Chang, W. és mtsai:* In vivo SPECT imaging of CNS D2 dopamine receptors: initial studies with Iodine-123-IBZM in humans. J. Nucl. Med., 1990, *31,* 573-579. – 40. *Kuhl, D. E., Metter, E. J., Riege, W. H. és mtsa:* Determinations of cerebral glucose utilization in dementia using positron emission tomography. Dan. Med. Bull., 1985, *32(Suppl. 1),* 51-55. – 41. *Kuwert, T., Lange, H. W., Langen, K. J. és mtsai:* Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. Brain, 1990, *113,* 1405-1423. – 42. *Lang, A. E., Garnett, E. S., Firnau, G. és mtsai:* Positron tomography in dystonia. Adv. Neurol., 1988, *50,* 249-253. – 43. *Lee, T., Seeman, P., Rajput, A. és mtsai:* Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. Nature, 1978, *273,* 59-61. – 44. *Leenders, K. L., Quinn, N., Frackowiak, R. S. J. és mtsa:* Brain dopaminergic system studied in patients with dystonia using positron emission tomography. Adv. Neurol., 1988b, *50,* 243-247. – 45. *Leenders, K. L., Salmon, E. P., Tyrell, P. és mtsai:* The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. Arch. Neurol., 1990, *47,* 1290-1298. – 46. *Leenders, K. L., Antonini, A., Schwartz, J. és mtsai:* Striatal dopamine D_2-receptors in „de novo" parkinsonian patients measured using PET and [11C]raclopride. Neurology, 1992, *42(Suppl.),* 295. – 47. *Lindvall, O., Brundin, P., Widner. H. és mtsai:* Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. Science, 1990, *247,* 574-577. – 48. *Maisey, M. N., Britton, K. E., Collier, B. D.:* Clinical Nuclear Medicine. Chapman and Hall Medical, London. 1998, 278-329. old. – 49. *Marsden, C. D., Parkes, J. D., Quinn, N.:* Fluctuation of disability in Parkinson's disease: clinical aspects. In Movement disorders. Szerk.: Marsden, C. D., Fahn, S. Butterworth, London. 1981, 106-108. old. – 50. *Martin, W. R. W., Stoessl, A. J., Adam, M. J. és mtsai:* Positron emission tomography in Parkinson's disease: Glucose and DOPA metabolism. In Advances in Neurology. 45. kötet, Parkinson's disease. Szerk.: Yahr, M.D., Bergmann, K. J. Raven Press, New York.

1986, 95-98. – 51. *Martin, W. R. W., Clark, C. M., Ammann, W. és mtsai:* Cortical glucose metabolism in Huntington's disease. Neurology, 1992, 42, 223-229. – 52. *Mishra, R. K., Wong, Y. W., Varmuza, S. L. és mtsa:* Chemical lesion and drug induced supersensitivity and subsensitivity of caudate dopamine receptors. Life Sci., 1978, 32, 443-446. – 53. *Nahmias, C., Garnett, E. S., Firnau, G. és mtsa:* Striatal dopamine distribution in Parkinsonian patients during life. J. Neurol. Sci., 1985, 69, 223-230. – 54. *Otsuka, M., Ichiya, Y., Hosokawa, S. és mtsai:* Striatal blood flow glucose metabolism and [^{18}F]-dopa uptake: Difference in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1991, 54, 898-904. – 55. *Perlmutter, J. S., Kilbourn, M. R., Raichle, M. R. és mtsa:* MPTP-induced up-regulation of in vivo dopaminergic radioligand-receptor binding in humans. Neurology, 1987, 37, 1575-1579. – 56. *Pierot, L., Desnos, C., Blin, J. és mtsai:* D_1-and D_2-type dopamine receptors in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. J. Neurol. Sci., 1988, 86, 291-306. – 57. *Reches, A., Wagner, H. R., Jackson-Lewis, V. és mtsai:* Chronic levodopa or pergolide administration induces down-regulation of dopamine receptor in denervated striatum. Neurology, 1984, 34, 1208-1212. – 58. *Reisine, T. D., Fields, J. Z., Yamamura, H. I.:* Neurotransmitter receptor alterations in Parkinson's disease. Life Sci., 1977, 21, 335-344. – 59. *Rinne, U. K., Laihinen, A. Rinne, J. O. és mtsai:* Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's disease. Mov. Disord., 1990, 5, 55-59. – 60. *Rosenthal, G., Gilman, S., Koeppe, R. A. és mtsai:* Motor dysfunction in olivopontocerebellar atrophy is related to cerebral metabolic rate studied with positron emission tomography. Ann. Neurol., 1988, 24, 414-419. – 61. *Sawle, G. V., Brooks, D. J., Marsden C. D. és mtsa:* Corticobasal degeneration. Brain, 1991, 114, 541-556. – 62. *Sawle, G. V., Leenders, K. L., Brooks, D. J. és mtsai:* Dopa-responsive dystonia: [^{18}F]dopa positron emission tomography. Ann. Neurol., 1991b, 30, 24-30. – 63. *Schwarz, J., Tatsch, K., Vogl, T. és mtsai:* Marked reduction of striatal dopamine D_2 receptors as detected by ^{123}I-IBZM-SPECT in a Wilson's disease patient with generalized dystonia. Mov. Disord., 1992, 7, 58-61. – 64. *Schwarz, J., Tatsch, K., Arnold, G. és mtsai:* 123I-Iodobenzamide-SPECT in 83 patients with de novo parkinsonism. Neurology, 1993, 43, 17-20. – 65. *Severson, J. A., Marcusson, J., Winblad, B. és mtsa:* Age-correlated loss of dopaminergic binding sites in human basal ganglia. J. Neurochem, 1982, 39, 1623-1631. – 66. *Snow, B. J., Bhatt, M., Martin, W. R. W. és mtsai:* The nigrostriatal dopaminergic pathway in Wilson's disease studied with positron emission tomography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1991a, 54, 12-17. – 67. *Snow, B. J., Schulzer, M., Martin, W. R. W. és mtsai:* PET studies of the relationship between dopaminergic deficit and motor performance in Parkinson's disease. Neurology, 1991b, 41, 359. – 68. *Snow, B. J., Tooyama, I., McGeer, E. G. és mtsai:* Human positron emission tomography [^{18}F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. Ann. Neurol., 1993, 34, 324-330. – 69. *Spokes, E. G. S., Bannister, R., Oppenheimer, D. R.:* Multiple system atrophy with autonomic failure. J. Neurol. Sci., 1979, 43, 59-62. – 70. *Weiner, W. J., Lang, A. E.:* Movement Disorders: A Comprehensive Survey. Futura Publishing. Mount Kisco, NY. 1989. – 71. *Weinhard, K., Coenen, H.H., Pawlik, G.:* PET studies of dopamine receptor distribution using (^{18}F) fluoroethyl spiperone: findings in disorders related to the dopaminergic system. J. Neural. Transm. Gen. Sect., 1990, 81, 195-213. – 72. *Widner, H., Tetrud, J. W., Rehncrona, S. és mtsai:* Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with MPTP-induced parkinsonism. N. Engl. J. Med., 1992, 327, 1556-1563. – 73. *Wolfson, L. I., Leenders, K. L., Brown, L. L. és mtsa:* Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. Neurology, 1985, 35, 1399-1405. – 74. *Young, A. B., Penney, J. B., Markel, D. és mtsai:* PET scan investigations of Huntington's disease: Cerebral metabolic correlates of neurologic features and functional decline. Ann. Neurol., 1986, 20, 296-303.

(Borbély Katalin dr., *Budapest*, Amerikai út 57. 1145)

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.

OPEL ⊖ DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON

Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13
Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15
Tel: 310-0203, 310-2868
Használt gépkocsi telep nyitva tartás:
H-P: 9-17 SZ: 9-13
Tel: 310-2915

Ursofalk®

Összetétel	Egy kapszula Ursofalk 250 mg ursodeoxycholsavat tartalmaz
Felhasználási terület	1. Cholesterin – epekövek oldása (röntgennegatív kövek) 2. Epereflux gastritis 3. Cholestatikus májbetegségek kezelése (PBC, PSC) 4. Terhességi cholestasis (3. trimeszter) 5. Májtranszplantáció kiegészítő terápiája
Adagolás	Napi adag: 10 mg / testsúlykilógramm
Ellenjavallat	Az epehólyag, illetve epeutak akut gyulladásos megbetegedése; terhesség első három hónapja.
Kölcsönhatások	Cholestyraminnal, Colestipollal vagy aluminiumhidroxid tartalmú Antacidokkal történő együttes adása az Ursofalk resorptióját gátolja és így hatását negatívan befolyásolhatja.
Kapható kiszerelés	250 mg x 100 kapszula Ursofalk

Eü. rendelkezés alapján, gasztroenterológus által 90%-os OEP támogatással rendelhető.

Medicons Kft. • Dr. Falk Pharma Képviselet
1015 BUDAPEST, Hunfalvy u. 8. Telefon: 457-7660, 457-7662 • Telefax: 457-7661

Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia)

Pár Alajos dr.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)

A szerző a gastrointestinalis immunológia aktuális kérdéseit tárgyalja. A dolgozat első részében a gyomor-bél rendszer mucosa lymphoid szövetének (GALT) felépítését és funkcióit ismerteti, beleértve a secretoros immunglobulinok és az oralis tolerancia jelentőségét. A második részben az emésztőtraktus ismeretlen eredetű kórképeivel (coeliakia, gyulladásos bélbetegségek, autoimmun máj- és pancreasbetegségek) foglalkozik, majd néhány, a gastrointestinumot érintő infekció (Helicobacter pylori, hepatitis B- és C-vírusok, HIV) patogenezisét, végül röviden az alkoholos és gyógyszeres májkárosodások immunológiáját vázolja.

Kulcsszavak: gastrointestinum, immunpatogenezis, autoimmun betegségek, fertőzések

Gastrointestinal immunology. The paper is devoted to the actual questions of gastrointestinal immunology. In the first part, structure and function of gut-associated mucosal tissue (GALT), including the role of secretory immunoglobulins and importance of oral tolerance are shown. In the second part, the pathogenesis of unknown origin gastrointestinal and liver diseases (gluten sensitive enteropathy, inflammatory bowel diseases, autoimmune liver diseases, autoimmune pancreatitis) is described. Then the immunology of some gastrointestinal infections (Helicobacter pylori, hepatitis virus B and C, and HIV) and of alcoholic and drug induced, liver diseases is briefly summarized.

Key words: gastrointestinum, immunopathogenesis, autoimmune diseases, infections

Közel fél évszázada, hogy az immunológusok figyelme az emésztőtraktus felé fordult, s ezzel egy időben a gasztroenterológusok is egyre inkább részt vettek az immunológiai kutatásokban. Történt ez pedig azért, mert számos gasztroenterológiai kórkép ismeretlen eredetű volt, ugyanakkor több körülmény utalt esetükben immunpatogenezisre, továbbá nyilvánvalóvá vált, hogy maga a gastrointestinum is jelentős szerepet játszik az immunvédekezésben.

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság másfél évtizeddel ezelőtti tudományos ülése – amelynek anyaga teljes terjedelmében megjelent a Társaság Quaterly Bulletinjében – már foglalkozott a gastrointestinum immunológiájával. Az akkori dolgozatokban több olyan felvetés található, amely jelenleg már bizonyítottnak tekinthető, de legalábbis ma is aktuális. *Beró* (6) a coeliakia multigenetikus hátteréről írt, *Kovács* (27) arra célzott, hogy Crohn-betegségben a cellularis cytotoxicitas (ma: TH1-típusú válasz), míg colitis ulcerosában az antitestes reakció (TH2) dominál. *Antal* (2) az autoimmun pancreatitis lehetőségét tárgyalta. A következőkben ezekkel a kérdésekkel újra találkozunk. Amiről pedig jelenleg nem lesz szó, de érdemes említeni, az a *Petrányi* és *Dobi* munkásságához kötődő, negyedszázaddal ezelőtti felfedezés, a sósavelválasztást fokozó, a parietalis sejteket stimuláló immunglobulin bizonyítása (13). Ha ez akkor a Lancetben lát napvilágot, ma biztos tankönyvi adat. ...

Tárgyalásmenetünk annak a kettősségnek felel meg, ami a gastrointestinum és az immunrendszer kapcsolatára jellemző: 1. az emésztőtraktus lymphoid rendszere révén *immunszerv*ként funkcionál, ugyanakkor 2. maga is célpontja lehet szövetkárosító immunreakcióknak, amelyek a gyulladásos, immunpatogenezisű gastrointestinalis (GI) *betegség*eket okozzák.

Rövidítések: GI = gastrointestinalis; GALT = gastrointestinalis lymphoid szövet; APC = antigénprezentáló sejt; MALT = mucosalis lymphoid szövet; IEL = intraepithelialis lymphocyta; SC = secretoros komponens; AIH = autoimmun hepatitis; IBD = gyulladásos bélbetegség; PBC = primer biliaris cirhosis; PSC = primer sclerotizáló cholangitis; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus

* A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 43. Nagygyűlésén, Balatonaligán 2001. június 6-án elhangzott state-of-the-art előadás alapján.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Gastrointestinum mint az immunológiai védekezés része

A GI traktus nem csak a táplálékfelvétel és -feldolgozás szervrendszere, de a külvilággal szembeni védelem első vonala is, egyrészt fizikai: barrier, másrészt a mucosához kapcsolódó lymphoid rendszere (tömegében a szervezet legnagyobb lymphoid szerve) fontos *immunszerv*. A GI lymphoid szövet (GALT)

központi része a közös mucosa asszociált lymphoid szövetnek (MALT), amit a tonsillák, bél, tüdő, nyál-, könny-, emlőmirigyek és az urogenitalis mucosa lymphoid sejtjei alkotnak.

A GALT funkciója kettős: a szervezet védelmét szolgálja a túlzott antigénterhelés és a patogének inváziója ellen (protektív immunitás), de egyúttal védelmet jelent a túlzott immunreakció ellen, vagyis toleranciát indukál az immunogén enteralis antigenekkel, a normális bélflórával és a táplálékproteinekkel szemben.

A GALT strukturáit az *afferens ágban* a lymphoid aggregatumok és Peyer-plakkok, valamint a mesenterialis nyirokcsomók, míg az *efferens ágban* a lamina propria különböző sejtjei és az intraepithelialis lymphocyták, tovább a secretoros immunglobulinokat termelő plasmasejtek képviselik.

Az *afferens ágban* a plakkokat fedő epitheliumban a basalis membránon az M-sejtek találhatók. Ezeken keresztül jutnak be a makromolekulák és mikroorganizmusok a *lymphoid tüszők*, ill. a Peyer-plakkok belsejébe, ahol azokat az antigénprezentáló sejtek (APC): a macrophagok, dendriticus sejtek, B-lymphocyták veszik fel. Ezek a T-sejt-receptoroknak közvetítik az információt: az MHC I-gyel kapcsolt antigénprezentáció CD8 T-cytotoxicitast/regulációt, míg a MHC II-vel kapcsolt antigén CD4 T-sejt-indukciót, citokintermelést, T-sejt- és B-sejt-aktivációt vált ki. A következmény „elkötelezett" T- és B-sejtek kialakulása.

Az *efferens ágban* a sejtek a lymphoid aggregátumokból vándorlással a ductus thoracicuson és a véren keresztül 4–6 nap alatt jutnak a MALT-ba, és így a béltractus lamina propriájába is. A B-lymphocyták terminálisan differenciált plazmasejtekké alakulnak, és részt vesznek az IgA és IgM, valamint a J-lánc termelésben. A T-lymphocyták dominálóan CD45RO+ (memória-) sejtek , a CD4 TH2-sejtek IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, míg a TH3-sejtek a TFG-β, illetve a regulátor Tr1-sejtek (a TH1-válaszra szuppresszor hatású) IL-10 képzésében vesznek részt. Ugyanitt még macrophagok, közöttük (CD68) antigénprezentáló és (CD14) citokin- (IL-1, IL-8, IL-12, TNF) termelő szubpopulációk, dendriticus reticulumsejtek, fibroblastok, mesenchymalis sejtek találhatók. Az epithelsejtek a secretoros komplement (sc) termelésben, a venulák endothelsejtjei adhéziós molekulák expressziójában és citokin- (IL-8, IL-6) termelésben, a mastocyták hisztamin, heparin, PAF, SLS-A képzésében vesznek részt.

Az intraepithelialis lymphocyták (IEL) között a domináns CD8+ T-sejtek IL-2-t, IFN-γ-t, TNF-α-t termelnek, interakcióban az antigénprezentáló és citokintermelő epithelsejtekkel. Cytotoxicusak például az enterovirussal fertőzött epithelsejtekre. A γ/δ TcR-sejtek nonpeptid antigének, makromolekulák, hő-shock proteinek (HSP) felismerésében és védelmi reakciókban játszhatnak szerepet. Aktiválódva kemokineket és IL-4-et termelnek.

Az intestinalis epithelsejtek MHC molekulákat expresszálnak és antigénprezentáló sejtekként (APCs) funkcionálnak az IEL-k számára. Ezen kívül protrusióik átmennek a basalis membránon és interakcióba lépnek a lamina propria CD4+ T-sejtjeivel. Az epithelsejtek antigénprezentációja egyik mechanizmusa az indukált oralis toleranciának (7, 8, 9, 59).

Secretoros immunglobulinok

A GALT effektor ágában a B-lymphocytákból terminálisan differenciálódott plazmasejtek és a lamina propria epithelsejtjei közötti interakció eredményei a secretoros immunglobulinok.

A lamina propriában a plazmasejtek termelik az IgA- (ill. IgM-) molekulákat és J-láncot. Ez utóbbi a dimer, ill. polimer IgA- (IgM-) képződését teszi lehetővé, míg az epithelsejtekben képződik a secretoros komponens (SC). Az SC az epithelsejt membránfelszínén mint receptor funkcionál, és receptor által mediált endocytosissal jut a dimer IgA (IgM) az epithelsejtbe, majd secretoros immunglobulinként a bél lumenébe.

A secretoros immunglobulinok hármas funkciója: 1. *immunexclusio* (első barrier: antigénbelépés, a baktériumok megtapadásának gátlása a mucosákon), 2. *immunreguláció* (az immunválasz down-regulatiója: a secretoros immuglobulinok nem aktiválják a komplementrendszert, gátolják az IgG-, IgM-képzést, az antigén-IgE-kapcsolódást, a phagocytosist, a kemotaxist, a TNF-alfa és a reaktív oxigénmetabolitok [ROM] termelését, blokkolja az Fcα-receptort) és 3. *immun elimináció* (második vonal: immunkomplexekben megkötött antigenek eltávolítása). Az eredmény: önkorlátozó válasz az enteralisan bejutó antigenekre: tolerancia az enteralis flórára és táplálékproteinekre.

Szelektív IgA-hiányban a secretoros IgA-képzés is elégtelen. Ez a veleszületett immundeficiencia gyakori (1:600), de szerencsére ritkán manifesztálódik. Fokozott hajlamot jelent enteralis, pulmonalis, valamint bőrinfekciókra, gyulladásos bélbetegségekre, autoimmunitásra és allergiára.

Oralis tolerancia

A GALT lokális mucosalis immunválasza toleranciát indukál az enteralisan bejutó antigenekkel szemben. Feltételezett mechanizmusok: 1. A mucosalis epithelsejtek mint antigénprezentáló sejtek funkcionálnak, de kostimulációs molekula (B7) hiányában nem indukálnak CD4 Th1-választ. 2. Az epithelsejtek felszíni gp180 molekulája a T-sejt-CD8 közötti interakció szuppresszor/regulátor sejtek proliferációjához vezet. 3. A CD4+ TH2-sejt-aktiválódás: TGF β-képződést indukál. 4. Regulátor hatású (IL-10-secretáló) Tr1-sejtek migrálnak a szisztémás keringésbe. 5. A secretoros immunglobulinok, immunkomplexek szerepéről történt említés. 6. A peptidantigének katabolizmusa, végül 7. az antigénspecifikus T-sejtek clonalis anergiája vagy apoptosisa is szóba jön (7, 9, 19, 58).

Az indukált oralis tolerancia, mint potenciális terápiás megközelítés az autoimmun betegségekben (a deficiens öntolerancia visszaállítása?) két évtizede kutatás tárgya, példa a per os adott bázikus myelin protein (BMP) sclerosis multiplexben, inzulin diabetesben, kollagén reheumatoid arthritisben, acetil-

kolin-receptor myasthenia gravisban, thyreoglobulin thyreoiditisben (7, 19). Egyelőre azonban a kísérletek nem hoztak áttörést ezen a téren.

A gastrointestinum immunpatogenezisű betegségei

A fiziológiai áttekintésből kitűnt a GI immunszisztéma fő funkciója: védelem egyrészt a túlzott az antigéninvázió ellen (protektív immunválasz), másrészt a túlzott immunválasszal szemben (oralis tolerancia). Ha ez a rendszer kórosan működik, a genetikai-környezeti-immunológiai tényezők kölcsönhatása révén a gastrointestinum betegségei jönnek létre. Így normális immunválasz hiányában (immundeficiencia) fokozódik a hajlam a fertőzésekre (baktérium, parazita, vírus), míg a normális tolerancia elvesztése ételantigenekre ételallergia, gliadinra coeliakia, enteralis flórára gyulladásos bélbetegségek (IBD), végül autoantigenekre autoimmun betegségek keletkezéséhez vezet.

A következőkben a fontosabb ismeretlen eredetű gyulladásos GI, illetve májbetegség, majd néhány olyan ismert etiológiájú kórkép patogenezisét tárgyaljuk, amelyekben az immunológiai folyamatok meghatározó jelentőségűek.

Gluténszenzitív enteropathia (coeliakia)

Juhász és mtsai (22) az Orvosi Hetilapban kitűnő áttekintést adtak a coeliakiaval kapcsolatos korszerű ismeretekről, a betegség immunpathogenezisét és genetikáját *Pécsi* (49) foglalta össze. Korábbi hazai közlések (6, 54, 60) mellett *Arató és mtsai* (3, 4) az immunhisztokémiai, *Korponai Szabó és mtsai* (24–26) az endomysium-, illetve a szöveti transzglutamináz antitest vizsgálatok terén folytattak úttörő munkásságot.

A coeliakia a laktózintolerancia után a második leggyakoribb étel-túlérzékenységen alapuló betegség, a glutén által kiváltott – gyakran (?) vírusinfekciót követően fellépő – T-sejt mediált autoimmun enteropathia, amely genetikailag prediszponált személyekben alakul ki. A gluténszenzitivitást az érintetteknek csak egy töredékében (10%) ismerik fel (22, 55).

Genetika

Genetikailag meghatározott fogékonyságra utal a kórkép családon belüli halmozódása, továbbá, hogy egypetéjű ikrekben 75–100% a konkordancia, ugyanez HLA-azonos ikrekben 30%. Az elsőfokú rokonok között 10% a betegség prevalenciája. A gluténszenzitív enteropathia autoszomális domináns öröklésmenetet mutat. A betegségre való hajlamot döntően a 6. kromoszómán (6p21.3) lévő HLA-régióban található MHC II. gének hordozzák. A betegek 95%-ában egy csaknem azonos HLA DQ heterodimer található, ezek DR17 vagy DR5/DR7 hordozó heterozygoták (55).

A coeliakiában kóroki jelentőségű antigéneket a DQ2 (vagy DQ8) molekula prezentálja a T-sejtek számára. A bélmucosában levő T-sejtek csak akkor ismerik fel a gliadint, ha az a megfelelő DQ molekulákkal kapcsolatban kerül bemutatásra.

Tekintve, hogy a HLA DQ2 gyakori a normálpopulációban is (25–30%), feltehetően más, nem HLA gének is szerepet játszhatnak a betegségben. Így felvetődött, hogy a TNF-α promoter régiójának polimorfizmusa (fokozott TNF-termelés!) is jelentős coeliakiában, hasonlóképp a T-sejteken levő CTLA-4 (a lymphocytatúlélés és apoptosis regulációjában fontos sejtfelszíni molekula) gén (2q33) polimorfizmusa (a T-sejt-válasz csökkent inaktivációja!) is prediszponáló tényező lehet, amint ezt például autoimmun thyreoiditisben, Addison-kórban, 1-es típusú diabetesben, autoimmun hepatitisben és PBC-ben is kimutatták (1, 55).

Más gének, amelyekről feltételezik, hogy hajlamosítanak a betegségre: 5q, 8q31, 11q11, 15q26 és a 26-os kromoszómán lokalizálódnak (a 15q26 kromoszómán az 1-es típusú diabetes mellitus fogékonysági génje található) (15, 55).

Immunológia

Coeliákiában az immunológiai reakciót infekció, vagy a glutén direkt toxikus hatására kialakuló fokozott intestinalis permeabilitás és a glutén által kiváltott proinflammatiós szignálok előzik meg. Újabban alapvetőnek tekintik ezt a permeabilitásváltozást, mint a coeliakiához vezető legkoraibb eseményt.

Coeliakiában egy, a tight-junction szabályozásában szerepet játszó intestinalis peptid, a *zonulin* „upregulációját" írták le (15), ez a bélepithelen keresztül fokozott antigénbejutást okoz, ami által a makromolekulák immunválaszt indukálhatnak. Normálisan az intestinalis epithel védi a szervezetet a makromolekulák ellen: a transcellularisan felszívódó proteinek az epithelsejtekben a lysosomalis degradatio következtében nonimmunogen peptidekké alakulnak át. A paracellularis úton, az ép tight-junction mellett kis mennyiségben bejutó intact proteinek antigénspecifikus toleranciát indukálnak. Amennyiben azonban a tight-junction-rendszer integritása sérült, már szövetkárosító immunválasz alakul ki. Ez történik a coeliakia korai szakaszában.

Az immunológiai események döntően a bélfal lamina propriájában zajlanak. A gluténtartalmú étel fogyasztását követően, a gliadin a lamina propriába jutva órákon belül fokozza a macrophagokon az MHC II-expressziót, majd a protein az MHC II (HLA DQ2) molekulával kapcsoltan stimulálja a CD4+ T-sejteket, amelyekből citokinek szabadulnak fel. Megnő a CD45RO+ memóriasejtek száma. A stimulált memória CD4 Th1-sejtek által termelt citokinek egyrészt megváltoztatják az epithelsejteket, másrészt (például a TNF-α) a macrophagokból mátrix metalloproteázok secretióját okozzák.

Az intraepithelialis lymphocyták (IEL) 90%-a CD8+ T-sejt, ezek IFN-γ- és TNF-α-termeléssel, illetve perforinközvetítéssel direkt úton is cytolyticus hatásúak. Az IEL-k egy csoportja a fas gén irányítása alatt perforinmediált cytotoxicus hatás révén okozza az enterocyták apoptosisát. Coeliakiában megnő az IEL között a γ/δ TcR T-sejtek aránya (3). Ezek a primitív lymphocyták a károsodott sejtek eliminálását szolgálják, az ún. stress-related (hő-shock)

proteineket ismerik fel. Aktiválódásuk során kemokineket secretálnak, a monocyták, neutrophilek, eosinophilek kemotaxisát váltják ki, IL-4 termelésük a TH1-választ szupprimálja. (A nyálkahártya védelmét jelentik a károsító agenssel szemben?) A γ/δ-T-sejtarány megnő coeliakiában, a boholyatrophia súlyosságával azonban az α/β TcR-sejtek aránya áll korrelációban.

A gliadin által kiváltott immunreakcióban *a szöveti transzglutaminász* (tTG) enzim jelentőségét az utóbbi évtizedben tisztázták. A tTG kalciumdependens enzim, amely a fehérjék deaminálását katalizálja. A proteinek egy része glutamil „donor szubsztrátként", másik része „akceptor szubsztrátként" szolgál. A tTG ε (γ-glutamil) lizin-izopeptidil kötéseket hoz létre, a donor proteinek glutamil csoportjait az akceptor proteinek lizinjéhez köti, így a különböző fehérjék között hálózat alakul ki. A tTG fiziológiai funkciója kapcsán sejtkárosító hatásra (stressz, gyulladás, infekció) aktiválódik, reagál a károsodott proteinekre, megakadályozza, hogy a sejtből ártalmas antigének szabaduljanak fel. A tTG főként az endothelsejtek, a fibroblastok (endomysium!) és monocyták cytoplasmájában található. Mivel a gliadin aminosavainak 40%-a glutamin, a gliadin kiváló szubsztrátja a tTG-nak, mint glutamil donor. A tTG hatására gliadin-gliadin keresztkötések jöhetnek létre. Neoepitópok képződnek, a deaminált gliadin jobban kötődik a DQ2 molekulához, mind a nem deaminált forma. Az autoreaktív B-sejtek HLA DQ2 molekulákkal prezentálják a gliadin és transglutaminász komplexet a CD4 T-sejteknek.

Az (exogén) gliadin és az (autoantigén) tTG kapcsolódása nem csak gliadin elleni, hanem tTG elleni immunválaszt is elindít: gliadinellenes és tTG elleni antitestek keletkeznek (az endomysium elleni antitestek célantigénje a tTG). A tTG elleni antitest 92% szenzitivitású és 98% specificitású (15, 24, 25, 54, 55).

A coeliakiával számos kórkép társul, és minél hosszabb ideje áll fenn a betegség, annál több a kísérő autoimmun kórkép *(1. táblázat)*. A coeliakiások 90%-ának nincs emésztőrendszeri tünete. *Juhász és mtsai* (22) arra következtetnek, hogy a coeliakia szisztémás autoimmun betegségnek tartható. A diagnózisban a vékonybél-biopsia mellett (helyett?) az EMA, ill. a tTG-antitest ELISA ma megbízható lehetőség.

1. táblázat: Fontos manifesztációk, illetve társuló kórképek coeliakiában

Dermatitis herpetiformis
Ulcerativ jejunitis
Enteropathia-asszociált T-sejt-lymphoma
B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma
Adenocarcinoma
Hyposplenismus
Inzulindependens diabetes mellitus
Hashimoto-thyreoiditis
Osteopathia
Collagenosis
Sjögren-szindróma
Szelektív IgA-hiány
IgA-nephropathia
Stomatitis apthosa recurrens
Idiopathiás dilatativ cardiomyopathia
Gyulladásos bélbetegség (IBD)
Sarcoidosis
Atópiás dermatitis
Autoimmun hepatitis, primer biliaris cirrhosis (PBC), primer sclerotizáló chrolangitis (PSC)
Alopecia areata
Ataxia (a kisagyi Purkinje-sejtek elleni immunreakció)

Terápia

Egész életen át tartó gluténmentes étrend.

Táplálék(étel)allergiák

Az ételallergiák kérdéseivel *Nékám* (39, 40) részletesen foglalkozott. E kórképek patomechanizmusának tisztázásában előrelépést jelentett a GALT fiziológiájának megismerése, a táplálékokra vonatkozó antigénszerkezeti kutatások, molekuláris biológiai-biotechnológiai felfedezések, az étel-túlérzékenységet kiváltó aek epitópjainak azonosítása és a genetikai módszerekkel módosított antigenek előállítása. Az ételallergiákban a szövetkárosító immunmechanizmusok 3 típusa közül az IgE-mediált reakció a domináns, de immunkomplex által mediált és késői típusú reakciók is előfordulhatnak.

Klinikai manifesztációk: oralis allergia szindróma, eosinophil enteritis, urticaria, angio-oedema, asthma, atópiás dermatitis, dermatitis herpetiformis, multiplex ételfehérje-allergia.

Diagnosztika: a) *in vivo:* antigenspecifikus IgE-szint meghatározás a szérumban, provokációs tesztek során párhuzamosan citokin- és mediátorvizsgálatok, hízósejt, ill. eosinophil eredetű markerek meghatározása vérből, vizeletből, székletből (hisztamin, eosinophil kationos protein, tromboxán B_2), valamint a CD4+ CD45RO+ memória T-sejt-szám vizsgálata a perifériás vérben; b) *in vitro:* ételantigénekkel és IL-3-mal kostimulált leukocyták leukotriénsecretiója, hisztaminfelszabadulás, leukocytamigratio gátlás, lymphocytaaktiválódás vizsgálata.

Terápia

Probiotikumok: Lactobacillus: a mikroflórát helyreállítja, javítja a lokális immunválaszt, csökkenti a TNF-α-termelést, normalizálja a béltractus permeabilitását.

Omega-3 *többszörösen telítetlen zsírsav (PUFA):* gátolja a gyulladást (a TH2-választ, IgE-szintet mérsékli).

Humanizált monoklonális anti-IgE: gátolja az IgE kötődését a basophil, ill. hízósejt-receptorokhoz.

IL-12: a TH2-választ TH1 irányban transzformálja (egerekben ovalbumin-IL-12 fúziós protein).

Antigénmódosítás proteázkezeléssel, fizikai destrukció (szója 30 kD allergén) vagy genetikai módszerrel („allergén kivágása") (rizs 14-16 kD).

Antigenspecifikus vakcináció (oralis immuntolerancia indukció): elemi diéta (ételantigén-megvonás) után a tisztán előállított antigén visszaadása (39, 40).

Gyulladásos bélbetegségek (IBD)

Hazánkban az IBD klinikai immunológiai vonatkozásait *Kovács* (27), valamint *Arató és mtsai* (3, 4) tanulmányozták, a kérdés legújabb irodalmi összefoglalása *Lakatos* (28) közleményében található.

A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség patogenezise is a genetikai, környezeti és immunológiai tényezők kölcsönhatásán alapul, vagyis e kórképek a gazdaszervezet fogékonysága, az enteralis mikroflóra és a mucosalis immunitás következményei.

A mucosalis immunitásnak egyrészt toleránsnak kell lennie a normális mikroflórára, ugyanakkor válaszolnia kell a bejutó patogénekre. IBD-ben ennek a válasznak a regulációja károsodik.

Genetika

A gyulladásos bélbetegségekre való hajlam poligén természetű, feltehetően több gén által determinált. Colitis ulcerosában a HLA A7, A11, Bw52, Bw35, DQ1, DR3, DRB1*0103 gyakoribb, a HLA A3 ritkább előfordulását, továbbá a 3-as, 7-es és 12-es kromoszómán levő génekkel való kapcsolatot írták le. Crohn-betegségben a HLA B12, DR1, DQB1*0901, DRB1*01, $TNFa_2b1c2d4e1$ és az ICAM-1 génekkel való társulást közölték (56). Újabban X-kromoszómára lokalizált (Xq21.3 dXs 1203) IBD fogékonysági gént is leírtak (62).

Környezeti tényezők

Kulcsfontosságú az enteralis bacterialis flóra: jelenléte alapvető a mucosalis immunrendszer kifejlődésében, ugyanakkor normális körülmények között ezzel szemben immunológiai tolerancia áll fenn. A mucosalis barrier sérülése és az immunreguláció károsodása a fenti homeostasis és az enteralis flórával szembeni tolerancia megszűnését hozza létre.

IBD-ben a lokális immunszisztéma képtelen eliminálni a mucosába penetrált antigéneket, megváltozik a microvascularis endothelium adhéziós sajátossága, fokozódik a mucosalis immunocyták extravasatiója, a végeredmény a gyulladásos események önfenntartóvá válása és a következményes szövetkárosodás. A kulcstényező, hogy nem alakul ki az oralis tolerancia a normális mikroflórára.

Immunológiai eltérések

Amíg a normális intestinalis epithelsejtek az antigéneket MHC I molekulával prezentálják és a CD8+ regulátor sejteket aktiválják, s így toleranciát indukálnak, addig gyulladásos bélbetegségben – kórosan expresszálódó MHC II molekulákkal – a CD4+ helper sejtek aktiválódnak, és fokozódik az immunválasz. Az intestinalis epithelium a mucosalis immunreakcióban nem csak antigénprezentáló sejtként funkcionál, de a baktériumflóra hatására citokineket (IL-1, IL-6), kemokineket (IL-8), proinflammatiós anyagokat is felszabadít. Normális viszonyok között a CD8 regulátor (szuppresszor) sejtek stimulálása történik: az epithelsejtek gp180 ligandja kötődik a T-sejt CD8α láncához, és aktiválja a regulátor T-sejteket (63). A CD8 molekula felszabadulva inhibitor hatású a naiv T-sejtekre. IBD-ben azonban, mivel az epithelsejteken hiányzik a gp180 molekula, nem következik be a CD8 szuppresszor aktiválódás (8).

Az antigénprezentáló sejtek (APS) felszínén levő B7 molekula és a T-sejt CD28 kostimulációs molekula kötődése szükséges a T-sejt-aktiválódáshoz. Ha hiányzik ez a kostimuláció, az antigén hatására a T-sejt apoptosisa következik be (ami az antigénre való toleranciát is jelenti). Ha az aktiváció létrejön, néhány nap múlva a T-sejten egy második B7 ligand expresszálódik, ez a már említett CTLA-4. Ennek a B7 ligandhoz való kapcsolódása gátolni fogja az IL-2 expressziót, leállítja az immunreakciót (1, 8).

A CD4 Th1-válasz eredményeképp secretálódott TNF-α aktiválja a macrophagokat, növeli az adhéziós molekula expressziót a vascularis endothelen és a granulocyták felszínén. A gyulladásos sejtek az endothelhez tapadnak, majd kivándorolnak a mucosába. Ugyanakkor fokozódik a metalloproteináz aktiválódása és neuropeptidek termelődése, más gyulladásos mediátorok: eikozanoidok (tromboxán, prostaciklin, leukotrién-B4) szintézise is megnő. Reaktív oxigén- és nitrogénmetabolitok képződnek az infiltráló leukocytákból, nitrogen-monoxid (NO), szuperoxid-anionok, hidrogen-peroxid, peroxinitrát szabadul fel. Változik az endothel adhéziója, korlátlan lesz a mucosába a B- és T-sejtek extravasatiója. IBD-ben dominálóan IgG-termelés folyik az immunocytákban (az IgG gyulladást okoz, komplementet aktivál).

A gyulladásos bélszövetben a CD68+ macrophagok és az aktivált lymphocyták nagy száma jellemző. A T-sejtek között csökken a γ/δ TcR T-sejtek aránya.

Az intraepithelialis lymphocyták (IEL-k) között a CD8+ sejtek aránya csökken, a CD4+ sejteké megnő. A CD8+ sejteken a regulátoros funkcióban fontos, már említett g180 ligand expressziója csökken. A lamina propriában az aktivált CD4+ helper T-sejtek közül Th1-sejtek IL-2-t, IFN-γ-t, TNF-α-t, a Th2-sejtek IL-4-et, IL-5-öt, IL-6-ot és IL-10-et termelnek. A Th1 citokinek a cellularis, a Th2 citokinek a humoralis immunválaszt serkentik. Crohn-betegségben TH1-, colitis ulcerosában TH2-válasz dominál. A T-sejteknek további két alcsoportja megkülönböztethető: a Tr- (regulátor) sejtek IL-10-et termelnek, ami szupprimálja az IL-1-, TNF-secretiót, míg a Th2-sejtek a szuppresszív hatású TGF-β-t secretálják. Az alacsony dózisú antigénexpozíció a T3-sejtek stimulálása útján okoz szuppresszor hatást.

TNF-α közvetlenül részt vesz az epithelsejt-károsításban, stimulálja a stromasejtekben a matrix metalloproteináz (MMP) és a keratinocyta growth faktor (KGF) termelést.

A normális bélflóra ép viszonyok között egy önmagát szabályozó secretoros választ vált ki, perzisztáló immunexclusiót, toleráns állapotot. Ez a korlátozott válasz károsodik IBD-ben: elvész a T-sejt-tolerancia az autológ és heterológ bacterialis antigenekkel szemben – ily módon az immunológiai hiperaktivitás a meghatározó a betegségben (8).

Nem immunológiai tényezők

A mucosabarrier említett károsodása, a colon-nyák összetételének megváltozása, a permeabilitás fokozódása, az antigénabsorptio fokozódása is hozzájárul az immunstimulációhoz és a gyulladás iniciálásához.

Mucosalis microvasculatura

A mucosa endothelsejtjei egyrészt MHC II. expressziót mutatnak és antigent prezentálnak, másrészt citokineket is termelnek. Az endothelsejteken E-se-

lectin (CD62E) és P-selectin (CD62P) expresszálódik, a leukocytákat lazán köti, lehetővé tesz egy második receptor-ligand kötődést, végül a leukocyták diapedesise jön létre. Ép viszonyok között mindez korlátozott, és leginkább csak a down-regulált B- és T-sejtekre vonatkozik. IDB-ben azonban fokozott az extravasatio: a microvasculatura endothelsejtjei a keringő lymphocyták, monocyták extravasatióját nem kontrollálják, az endothel fokozottan köti a leukocytákat elősegítve a sejtek mucosába való kivándorlását. Vascularis endothelialis growth faktor (VEGF): az angiogeneticus citokinszint emelkedik IBD-ben, fokozza a vascularis permeabilitást és a monocytakemotaxist. A hízósejtekből származó hisztamin az endothelsejtekből IL-8-at szabadít fel, ami fontos az extravasatióban: kemoattraktáns a leukocytákra, növeli az adhéziót az endothelhez, ez a gyulladás korai szakában jelentős.

Vénás thromboticus események IBD-betegek 22%-ában fordulnak elő. A microthrombusok lehetnek a gyulladás reaktív következményei, vagy Leiden-mutációval (35%), lupus antikoagulánssal (16%) vagy hyperhomocysteinaemiával kapcsolatosak. A microthrombusok tovább súlyosbíthatják az IBD-laesiót, megalapozottá teszik az IBD heparinkezelését(?) (8, 59).

Antitestek és szerológiai diaosztika

IBD-ben a mucosában nem az IgA-, hanem az IgG-képzés dominál, az IgG-termelő plazmasejtek száma szaporodik, a mucosalis IgA-szint csökken (colitis ulcerosában az IgG1, míg Crohn-betegségben az IgG2 a domináló antitest). Amíg normális körülmények között a bélflóra alig stimulálja az immunrendszert, gyulladásos bélbetegségben fokozott az antimikrobás humoralis válasz. Antibacterialis, antiviralis és gombaellenes antitestek magas titerben fordulnak elő, foetalis colonsejtekkel keresztreagáló antitesteket is kimutattak. IBD-ben az autoantitestek jelzik az immundysregulatiót, a környezeti faktorok és a gazdaszervezeti antigének közötti keresztreaktivitást.

Crohn-betegségben preklinikai marker az anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) antitest, előfordulását a betegek rokonaiban is kimutatták (17, 56).

Colitis ulcerosában a neutrophil granulocyták citoplazmájában levő enzimekkel reagáló antineutrophil citoplazma antitest (pANCA) a betegek több mint 80%-ában kimutatható, különösen a primer sclerotizáló cholangitissel társult esetekben és az agresszív kórfomákban (nagy specificitás de alacsony szenzitivitás). Az ANCA-t a nyálkahártya-laesiókban levő monunuclearis sejtek termelik.

Újabban a cytoskeleton microfilamentum szövetspecifikus proteinjével, a tropomiozinnal (TM5 és TM1 isoformokkal) reagáló IgG-autoantitesteket írtak le IBD-betegekben. A TM5 az intestinalis epitheliumon expresszálódik. IBD-betegek szérumában még pancreasellenes, antierythrocyta és lymphotoxicus antitesteket is kimutattak (56).

A gyulladásos bélbetegségekben az autoantitestek a kutatásban hasznosak, a terápiás döntéshez azonban nem eléggé megbízható paraméterek.

IBD-ben a betegségaktivitás monitorozására a szérum-TNF-α- és IL-1-szint, az izotóppal jelölt leukocyták és a széklet calprotectin vizsgálatát javasolják (a calprotectin Ca-kötő protein a granulocyták cytosoljában) (56).

Terápia

Immunszuppresszió, immunmoduláció, a biológiai választ módosító szerek

Az *5-ASA, és a mesalazin* gátolja a ciklooxigenázt, scavenger hatású, csökkenti a kemotaxist, fokozza a hő-shock protein expressziót, ezáltal is védi az epithelt.

A *corticosteroid* rövid távon hasznos, amíg az immunszuppresszív hatás nem fejlődik ki (3 hónap). A budesonid előnye a lokális hatás, minimális a szisztémás keringésbe jutó szteroid mennyisége. Ennek megfelelően csökkennek a mellékhatások.

Az immunszuppresszív terápiánál probléma egyrészt a relapsus veszélye (2–4 éves időtartamú terápia szükséges), másrészt a prolongált kezelés kockázata (malignitás, lymphomaképződés).

Azathioprin, 6-mercaptopurin: purinantagonisták, az immunszuppresszív kezelés fontos összetevői. Metabolizmusukban a tiopurin (tiguanin) metiltranszferáz (TMT) játszik kulcsszerepet. Az enzim inaktív génjének jelenléte esetén fokozódik a gyógyszer toxicitása, ilyenkor dózisredukció szükséges. A TMT gén meghatározása ezért segíthet a toxicitás előrejelzésében (56).

Methotrexat 15 mg/hét dózisban im. hatásos.

Ciclosporin: gátolja az aktivált T-sejt nuclearis faktort, csökkenti a IL-2-, IFN-γ, TNF-α- és GM-CSF-termelést, antiproliferatív hatású, csontvelői cytotoxicitás nélkül.

Mycophenolat mofetil (MMF) előnye lehet, hogy hamarabb jelentkezik az immunszuppresszív hatása, mint a purinantagonisták esetén. Gátolja a de novo purinnukleozid-szintézist, megállítja a DNS-replikációt a B- és T-sejtekben. Először kísérletes szívtranszplantációban igazolták, hogy meghosszabbítja a graft-túlélést. Később rheumatoid arthritisben is adták, hatására a betegek 2/3-a remisszióba került (35).

Thalidomid (100–200 mg/nap) anti-TNF-α és antiangiogenesis hatású. (A kezelt IBD-betegek 2/3-a 3 hónapon belül javult.) Probléma a teratogenitás, mellékhatása hypertonia, neutropenia és neuropathia.

Infliximab: monoklonális IgG1 TNF-α elleni antitest: neutralizálja a TNF-t. Hatására TNF-α-hordozó sejtek apoptosisa következik be, ADCC-reakció révén is okozhat sejtlysist. Különösen Crohn-fistulákban, konvencionális kezelésre refrakter esetekben hasznos. Értékes, gyors áthidaló terápia lehet, amíg a purinantagonisták hatása nem fejlődik ki. A lymphoma kockázata nem kizárt.

Humanizált IgG4-anti-TNF is ismert.

Egyéb kísérletes immunterápiás lehetőségek: IL-10: szupprimálja az IL-2-, IFN-γ- és macrophagaktivitást, csökkenti a B7 expressziót és az IL-12-képződést. Lokálisan IL-10-termelő baktérium vagy ip. adott replikációde-

ficiens adenovirus IL-10 állatkísérletben hatásos volt. A jövő útja lehet oralis génbevitel adenovirus vektorokkal. – Az anti-IL-12 monoclonalis antitest: a Th1-választ szupprimálja. – A növekedési hormon (1,5 mg/nap 4 hónapig) csökkenti az epithelialis permeabilitást, immunmodulációs hatású. – A G-CSF: refrakter perianalis fistulákban citokinmodulációval hat. – A matrix metalloproteináz (stromolysin 1) a szövetdestrukció mediátora, elméletileg ennek blokkolása is szóba jön, továbbá az ICAM1 transzláció, ill. NFkB transzkripciós faktor gátlása antisense oligonucleotidokkal, vagy a kemokinreceptorok blokkolása (56).

A *heparin* segíti az epithelialis repairt, megköti a fibroblast növekedési faktort (FGF), antikoaguláns hatása fontos lehet a microcirculatio javításában (56, 59).

A *nikotin* gátolja az IL-2- és TNF-α-képzést, fokozza a mucusképződést.

A bélflóra megváltoztatása: antibiotikumok és probiotikumok

A bél baktériumflórájának megváltozása módosíthatja a citokinválaszt.

Az *antibiotikus* kezelés vitatott, még leginkább a metronidazol + ciprofloxacin lehet előnyös a remisszió fenntartásában.

Probiotikumok: nem patogén baktériumok kedvező hatását kísérletes körülmények között kimutatták. *Lactobacillus salivarius* gátolta a dsyplasiát IL-10 knockout egerekben. E. coli (Nissle 1917). Enterococcus vagy a nem baktérium Saccharomyces boulardi hasonló hatását is jelezték. A remissziók fenntartásában kaphatnak szerepet. Hatásmechanizmus: kompetitív interakcióba lépnek a proinflammatiós mikroorganizmusokkal, gátolják a patogének adherenciáját, csökkentik az intestinalis permeabilitást, javítják a mucosa védekezését, befolyásolják regulációs, intercellularis szignálokat az epithel és a subepithel között. Genetikailag manipulált (food-grade) baktérium: *Lactococcus lactis* IL-10 knockout egér IBD-ben IL-10-et secretált, fokozta a lokális IL-10-hatást (17, 56).

Autoimmun májbetegségek

A májbetegségek immunpatogenezisét korábbi munkáinkban (43–46) részletesen tárgyaltuk, a következőkben ezért csak vázlatosan érintjük az egyes kórképek immunológiáját.

Autoimmun hepatitis (AIH)

Genetikailag determinált immunregulációs zavar és a kiváltó (ismert vagy ismeretlen) környezeti tényezők interakciója vezet a máj dominálóan portalis lokalizációjú, cirrhosishoz vezető necroinflammatiós betegségéhez. Hypergammaglobulinaemiával, autoantitestekkel, társuló immunológiai kórképekkel jár, spontán relapsusokkal, remissziókkal, immunszuppresszív kezelésre rendszerint javul.

A provokáló, kiváltó tényezők között vírusok (HAV, HCV, EBV, herpes) és gyógyszerek (újabban: minocyclin, esalasin és IFN is!) egyaránt szerepelnek (11).

Autoantitest-profil alapján három fő AIH-típust különböztetnek meg: az 1-es típusra (lupoid hepatitis) antinuclearis (ANA), simaizom (SMA), aszialoglikoprotein-receptor (ASGP-r) és neutrophil granulocyta cytoplasma (ANCA) (11, 42), a 2-es típusra máj-vese microsoma (LKM1, P450 2D6) (33) és a 3. típusra a solubilis májantigén (SLA) elleni antitestek (34) jellemzők.

Genetika

A betegségre való fogékonyság kapcsolatot mutat a 6. kromoszóma rövid karján levő MHC génekkel. Régóta ismert a társulás az AIH és a HLA A1, B8 haplotípus között. Egymástól függetlenül a HLA DR3 és a DR4 képviselik a kockázati tényezőket. Ezek nem csak az AIH-re való fogékonyságot determinálják, de befolyásolják a prognózist is: a DR3 pozitív betegek általában fiatalabbak, kórfolyamatuk aktívabb, ritkábban kerülnek tartós remisszióba, és gyakrabban jutnak relapsusba a kezelés elhagyásakor, gyakrabban szorulnak májtranszplantációra. A DR4 pozitívak idősebbek, bár magasabb a gammaglobulin-szintjük és az ANA-titerük és gyakoribbak a kísérő autoimmun betegségek, a kórlefolyás mégis jobb indulatú (11, 42).

Az MHC III. osztályú, a komplementkomponenseket kódoló gének és az AIH kapcsolatát is megállapították, a C4A0 allél is jellemző a betegségben (11).

A tumornecrosis faktor (TNF) gén polimorfizmusának jelentősége is felvetődött AIH-ben: a 308-as pozícióban guanin-adenin szubsztitúció (TNF*2) esetén magas szérum-TNF-α-szint és fokozott cellularis cytotoxicitás észlelhető. A TNF*2 polimorfizmus kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanságban van a HLA A1, B8, DR3 haplotípussal (1).

Az utóbbi időben az 1-es típusú autoimmun regulátor gén (AIRE-1) és az AIH kapcsolata is előtérbe került (41, 42). Az AIRE-1 a 21. kromoszómára lokalizált gén, mutációja az 1-es típusú autoimmun polyglandularis szindrómát (APS-1) okozza. Ez autoszomálisan öröklődő betegség, amelyre a mucocutan candidiasis, hypoparathyreosis, mellékvese-elégtelenség, ectodermalis dystrophiák, hepatitis, vitiligo és autoantitestek jellemzők. Az AIRE-1 gén az autoimmunitás regulálásában jelentős, egy olyan proteint kódol, amely a thymusmedullában, nyirokcsomókban, lépben és a foetalis májban expresszálódik. AIH az APS-1 esetek 10–15%-ában észlelhető, és P450 microsomalis proteinek (CYP1A2 és 2A6), valamit az aromás L-aminosav-dekarboxiláz (IDDM ismert β-sejt antigénje!) elleni antitestek előfordulásával jár.

Terápia: prednisolon (budesonid?), azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil (35), ursodeoxycholsav. Kiegészítőként fontos a komplex osteoporosisprevenció (kalcium, D-vitamin, fizikai aktivitás, női hormon szubsztitució menopausában). Végül decompenzált cirrhosisban: májtranszplantáció (11, 35, 42).

Primer biliaris cirrhosis (PBC)

Az epeutak lymphoid sejtes infiltratiójával és destrukciójával járó, intrahepaticus cholestasist, végstádiumban cirrhosist okozó ismeretlen eredetű májbetegség.

Immunológiailag a PBC-t graft versus host betegség analógnak is tekintik. Kóros MHC II-expresszió (és kóros mitochondrialis antigén, piruvát-dehidrogenáz komplex-E2 (PDC-E2) expresszió) észlelhető a biliaris epitheliumon, ugyanakkor az epeúti sejtek elleni TH1-típusú választ (IFN-γ secretiót!) és az epithel CD95-mediált apoptosisát is kimutatták. A PBC-s CD4+ T-sejtek proliferációval reagáltak a PDC-E2 antigénre. A biliaris epithelkárosodásban felvetik a PDC-E2 elleni antitest által mediált cellularis cytotoxicitas (ADCC), továbbá az IgA-okozta sejtlaesio és az IL-5-dependens szöveti eosinophilsejt-szaporulat szerepét is (23).

A PBC-re jellemző autoantitestek mitochondrialis antigénekkel (AMA: PDC E2, E3-kötő X-protein és más epitópokkal) valamint nuclearis antigénekkel (ANA: Sp100, gp 120, p62at) reagálnak (12, 49). Az AMA típusa, titere nem mutat összefüggést a betegség aktivitásával. Az anti-PDC-E2 ellenanyag kötődött a biliaris epithelsejt apicalis régiójához (22).

Környezeti faktor: PBC-ben a kiváltó inger nem ismert, feltűnő az uroinfekció gyakorisága PBC-ben. Különböző bacterialis antigének (M. gordonae HSP, E. coli proteáz?) keresztreakciója az antimitochondrialis antitestekkel több évtizede kutatott kérdés.

Genetika: a gyakori HLA DR8 allél és C4Q0 előfordulása PBC-ben jelzi a genetikailag determinált fogékonyságot, míg a DQA1*0102 allél protektív lehet.

PB-ben is szerepet játszik a már említett cytotoxicus lymphocyta-asszociált antigén 4 (CTLA-4) gén polimorfizmusa (1). A CTLA-4 egy T-sejt-felszíni molekula, amely a CD28 kostimulációs molekulával verseng az antigénprezentáló sejtek B7-1 és B7-2 ligandjaiért. A CTLA-4 kapcsolódás a T-sejt-válasz leállítását eredményezi, vagyis a T-sejt-aktiváció regulátora. A CTLA-4 fontos a perifériás öntolerancia fenntartásában a T-sejt-válasz modulálása révén. (CTLA-4 blokádja a betegség exacerbatióját okozza egérmodellben.) A CTLA-4 gén a 2-es kromoszomán található, ennek egy exonjának polimorfizmusa (A/G), amit IDDM12 néven identifikáltak, inzulindependens diabetesre (IDDM) és thyroiditisire való fogékonysággal társul. Feltételezhető, hogy a CTLA-4 funkcionális abnormalitása PBC-ben a perifériás T-sejt-válasz kontrolljának károsodásához, az autoantigénekkel (E2-, E3-kötő X protein) szembeni öntolerancia elvesztéséhez vezet. Lehetséges, hogy különböző autoimmun betegségeket közös fogékonysági gének determinálnak.

PBC-ben az immunológiailag mediált epeúti laesio intrahepaticus cholestasishoz, granulomaképződéshez, fibrosishoz, végső soron cirrhosishoz vezet.

Terápia: ursodeoxycholsav (+ budesonid?), májtranszplantáció (50).

Autoimmun cholangitis

A PBC variánsa: krónikus intrahepaticus cholestasis, klinikailag PBC-nek felel meg, azonban AMA negatív, ANA, SMA mutatható ki. Terápiája: ursodeoxycholsav.

Overlap syndrome

Autoimmun hepatitis és PBC együttes előfordulása (AIH estek 10%-ában észlelhető).
Terápia: corticosteroid + ursodeoxycholsav (50).

Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)

Az epeutak progresszív, obliteratív fibrosisával járó cholestasisos májbetegség. Patogenezisében a portalis bacteriaemia (colitis ulcerosával társulás!), a vírusfertőzés és az ischaemiás károsodás szerepe vetődött fel.

Immunológia: A szérum IL-8 és IL-10 szintjének emelkedése PSC-ben Th2-típusú immunválaszra utal. Az epeutak körüli infiltratumokban a CD8+ T-sejtek dominanciáját észlelték (23). Az antineutrophil cytoplasma ellenes (ANCA) autoantitestek mellett, a kataláz és alfa-enoláz antitestek is diagnosztikus jelentőségűek lehetnek PSC-ben (49).

Genetika: PSC-ben is gyakori a HLA A1, B8, DR3 haplotípus. Jellemző az MHC II-molekulán a 38. pozícióban a leucin jelenléte. A betegségre való fogékonyságot determináló gének a HLA DRB1*0301 (DR3) és DRB3*0101 (DRW52a). A DRB1*0401 (DR4) a gyors progresszió markere, míg a DQA1*0102 allél protektív hatású lehet PSC-ben (50).

Autoimmun pancreatitis

Antal (2) már a 80-as évek közepén említette az autoimmunitás és a pancreasgyulladás esetleges kapcsolatát. Ma a jellegzetes hisztológia és klinikum alapján határozottabban körvonalazódni látszik a krónikus autoimmun pancreatitis (14). A szövettani kép az autoimmun sialadenitishez hasonló: a pancreasban a ductusobstructio, lympho-plazmasejtes infiltratio, fibrosis látszik. A képalkotó vizsgálatok (CT, UH) peripancreaticus „keretet" mutatnak a betegségre típusos gyulladásos infiltratio következményeképp. Immunológiai társulások jellemzőek, mint Sjögren-szindróma, PBC, PSC és IBD előfordulása, ezen kívül különböző autoantitestek (ANF, SMA, RF, karboanhidráz antitest) mutathatók ki. A kórfolyamat corticosteroidra gyorsan javul. Fontos elkülöníteni az epés, alkoholos és a corticosteroid vagy egyéb gyógyszeres kezelés okozta pancreatitistől.

Immunpatogenezis néhány GI infekcióban

A Helicobacter pylori- (H.p.-) fertőzés

A H.p. immunológiáját legutóbb *Rácz* (51) foglalta össze. A H.p.-infekció a leggyakoribb bacterialis eredetű megbetegedés a GI tractusban: krónikus gastritises, duodenalis ulcusos, gyomorrákos vagy GI lymphomás betegek 90%-ában szerepel a megelőző vagy fennálló H.p.-fertőzés. A H.p. a gyomor nyákrétegbe hatolva az epithelsejtek felszínén kolonizálódik. A kórokozó vacA toxinja fontos virulenciatényező, ezzel együtt a CagA citotoxin is expresszálódik, ami szerepet játszik a citokintermelés stimulálásában, a gastritis, dysplasia létrehozásában. H.p. lipopoliszacharidjának kémiai struktúrája emlékeztet a Lewis-vércsoportantigénre, ennek az immunválasz down-regulációjában lehet szerepe. A H.p. által kiváltott védekezési reakciók nem specifikusak és immunspecifikusak.

A *nem specifikus* védelemben a leukocyták és epithelsejtek által termelt lizozimek és a laktoferrin antimicrobialis

hatásúak. A nyákréteg glikoproteinjei lektinszerű adhezineket tartalmaznak, amelyek gátolják a microbák penetranciáját.

Az *immunspecifikus* válaszban a gastrointestinalis mucosa lymphocytái, macrophagjai, hízósejtjei vesznek részt. A kórokozó által termelt ureáz, lipopoliszacharidáz és citotoxinok mint H.p. specifikus antigének, illetve a keletkező stressz- (hőshock) proteinek az MHC II-molekulával kapcsolódva az antigénprezentáló sejteken aktiválják a CD4+ T-lymphocytákat.

A B-sejt-aktiválódás eredményeképp immunglobulintermelő plazmasejtek fejlődnek ki. Az IgM-osztályú H.p. ellenanyagok akut infekcióban a baktériumflagellumok antigénjeivel reagálnak. IgG-antitestek a krónikus folyamatban dominálnak, a legkülönfélébb antigének ellen képződnek, szérumtiterük egy év után csökken. Az IgA az epithelsejteken át történő transzfert követően secretoros immunglobulinként funkcionál, azonban általában nem képes a H.p. eliminálására. Az IgE-antitestek a mastocytákhoz, illetve a basophil sejtekhez kötődve hisztamint szabadítanak fel, ennek a savsecretio fokozásában van kulcsszerepe.

A T-sejt-válaszban az el nem kötelezett T-sejtek az antigénstimulus hatására egyrészt IL-2-, IL-12-, IFN-γ-, TNF-α-termelő TH1-sejtekké differenciálódnak, memóriasejtek, effektorsejtek alakulnak ki, míg a TH2-sejtek IL-4-, IL-5-, IL-10- és TGF-β-termeléssel a humoralis választ fokozzák, illetve szupprimálják a Th-1-típusú reakciót.

A H.p. hatására a kemotaxist fokozó kemokinek (például IL-8) is felszabadulnak, ezek a kórokozó phagocytálását segítik elő. A H.p. által termelt kataláz és szuperoxid dizmutáz (SOD) védi a baktériumot a szabad gyökök toxikus hatásától.

Terápia: kombinált antibiotikus + protonpumpagátló kezelés. A prevenció vakcinával még megoldásra vár.

Hepatitis B-vírus- (HBV-) fertőzés

A HBV-okozta idült májgyulladásra immunológiailag jellemző, hogy ineffektív CD4-válasz következtében elégtelen TH1- és TH2-válasz alakul ki. A krónikussá válás tényezői: újszülöttkori infekció esetén (90%) a vírusreaktív T-sejtek exhaustiója, apoptosisa (HBV-tolerancia), míg felnőttkorban (5–7%) a HBV-core szupprimálja az IFN gént, a HGV-DNS integrálódik a human DNS-be, ezenkívül a vírus extrahepaticus lokalizációban is jelen van (31, 32, 44, 46).

Terápia: interferon (IFN) (hetente 3 × 5 ME, 6 hónapos időtartamban) (31), vagy per os nukleozidanalóg lamivudin (napi 100 mg, 1–2 éves kezelés szükséges (48). Ígéretes antiviralis szer lehet még a jövőben az adefovir dipivoxid, vagy például az IL-12 + HBV-antigén vakcináció (20, 46).

Hepatitis C vírus- (HCV-) fertőzés

A HCV-fertőzés az esetek 60–80%-ában idültté válik, és kiindulópontja lesz a cirrhosishoz és hepatocellularis carcinomához vezető kórfolyamatnak. A vírus nagy mutagenitása, az E2/Ns1 (HVR1) régio hipervariabilitása, a quasi-speciesek képződése mellett az extrahepaticus lokalizációk és a lymphotropismus szerepel a krónikussá válás hátterében.

Immunológiailag elégtelen TH1-válasz (csökkent NK-sejt aktivitás, csökkent IL-18-termelés) és TH2-túlsúly: fokozott autoantitest- (LKM1, anti-GOR), immunkomplex- (arthritis, nephritis) és kryoglobulin- (vasculitis) képződés jellemző, valamint társulás különböző autoimmun kórképekkel (thyroiditis, diabetes, ITP stb.). A HCV lymphotropismusa és bizonyos HCV-proteinek antiapoptoticus hatásai (Bcl-2 gátlás, NFkB aktiválás) szerepelnek a HCV által indukált B-sejt-lymphoma keletkezésében (18, 36, 46, 57).

Genetika: a HLA DR3 hajlamosító (a DR5 pedig védő?) tényező lehet a HCV által okozott májbetegségben (43, 47).

Terápia: IFN (heti 3 × 3 ME) + p.o. ribavirin (800–1200 mg/nap) kombináció (6–12 hónapos időtartamban) a kezelt betegek 34–46%-ában eredményez tartós remissziót (16, 46).

HIV-infekció és gastrointestinum

A felső GI tractus fontos kapu a HIV számára: a vertikális (anyáról újszülöttre) való terjedésben a vírust tartalmazó magzatvíz, a hüvelysecretum, ill. az anyatej szájüregbe és a béltractusba jutása az első kockázati tényező az élet folyamán (21). A homoszexuális kapcsolatban főként az oralis-genitalis kontaktus jelent különös veszélyt a HIV-átvitel szempontjából, másrészt a nyálkahártya-infekció (herpes, mycobacterium) és a rectalis mucosa sérülése is hajlamosító tényező.

A HIV a tonsillákat borító epithelen valamint az intestinumban vagy közvetlenül a nyálkahártya-sérüléseken jut be a szervezetbe, vagy az M-sejteken át, dendriticus sejtek és macrophagok közvetítésével éri el a bél lamina propriáját. A CD4+ sejtek itt fertőződnek, majd a lymphoid szövetekbe migrálnak.

A HIV-infekciót követően 14 nap múlva a T-sejtek apoptosisa következik be: jelentős CD4 T-sejt-számesés észlelhető az intestinalis mucosában, majd csak azután a perifériás vérben. A lamina propria a legnagyobb vírusrezervoár a HIV-infekció első szakában. A GI tractus mucosája AIDS-ben tehát a HIV szervezetbe való belépésének, a vírus elszaporodásának és a korai CD4+ T-sejt-szám-csökkenés legfontosabb szöveti lokalizációja (21, 61).

A HIV-infekció gastrointestinalis következményei ismertek, ezek a különböző opportunista fertőzések, gombás, parazitás és vírusinfekciók (a candida oesophagitis 80%-os gyakoriságú, ezen kívül a herpesproctitis, a CMV-okozta ulcerativ gyulladás, az atípusos mycobacterium a vékonybélben és a májban, az intesinalis cryptosporidiosis jellemző). A malabsorptio és az AIDS-related enteropathia (diarrhoea) mellett még a GI tractusban is fellépő Kaposi-sarcoma jelent súlyos AIDS-manifesztációt.

Genetikai tényező: a CD4+ T-sejtek kemokin-koreceptor (CCR5) deletiója rezisztenciát eredményez a HIV-infekcióra (21, 52).

Védő mechanizmusok a GI tractusban a nyálproteáz és a gyomorsósav.

Terápia: a HIV-infekció kezelése akkor lehet hatásos és eredményes, ha sikerül megelőzni a gyógyszer-rezisztencia kialakulását: legalább két reverztranszkriptáz-inhibitort és proteáz- (aszpartát proteáz) gátlót tartalmaz. Cél: az AIDS kifejlődésének megelőzése, a túlélés megnövelése. Az antiviralis terápia kedvező hatása az immunválasz helyreállításának köszönhetően alakul ki (21). Az AIDS-kezelés hazai gyakorlatát illetően utalunk *Bánhegyi* (5) legújabb dolgozatára.

Alkoholos és gyógyszeres májbetegségek

Az imunológiai mechanizmusok az alkoholos és a gyógyszeres eredetű májbetegségekben is jelentősek lehetnek. Az etanol és a gyógyszerek metabolitjai a különböző sejtkomponensekkel, membránproteinekkel reagálva neoantigének képződését okozhatják, ezen kívül megváltoztathatják az immunsejtek működését is, mindezek révén szövetkárosító humoralis és cellularis immunreakciókhoz vezethetnek.

Alkoholos hepatitisben a kóros IgA- és az indukált citokin- (TNF, IL-6) termelés érdemel említést, a gyógyszerek (halothan, methyldopa, tielénsav, hydralazin) esetén pedig a sejtmembránra transzlokálódott P450 microsomalis enzimek és azok neoepitópjai szerepelnek a kóros immunválasz kiváltásában. E témával a közelmúltban részletesen foglalkoztunk (44).

Köszönetnyilvánítás: a munka részben OTKA (034343) támogatással készült.

IRODALOM: 1. *Agarwal, K., Jones, D. E. J., Daly, A. K.:* CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. J. Hepatol., 2000, *32,* 358-541. – 2. *Antal, L.:* Immunmechanizmusok pancreatitisben. MGT Quart Bull. 1985, *3,* 39-47. - 3. *Arató, A., Hacsek, G., Savilahti, E.:* Immunohistological findings in the jejunal mucosa of patients with celiac disease. Scand. J. Gastroenterol., 1998, *228 (suppl),* 3-10. – 4. *Arató, A., Savilahti, E.:* Az intestinalis gamma/delta T sejtek előfordulása coeliakiás és colitis ulcerosás gyermekekben. Orv. Hetil. 1992, *133,* 1425-1432. – 5. *Bánhegyi, D.:* Az antiretroviralis kezelés hazai gyakorlata. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia. 2001, *8,* 56-63. – 6. *Beró, T.:* A malabsorptio immunvonatkozásai. MGT Quart. Bull., 1985, *3,* 23-32. – 7. *Brandtzaeg, P.:* History of oral tolerance and mucosal immunity. Ann. NY Acad. Sci., 1996, *78,* 1-27. – 8. *Brandtzaeg, P., Haraldsen, G., Helgeland, L. és mtsai:* New insights into the immunopathology of human inflammatory bowel disease. Drugs of Today, 1999, *35,* 33-70. – 9. *Chen, Y. H., Weiner, H. L.:* Dose-dependent activation and deletion of antigen-specific T cell following oral tolerance. Ann. NY Acad. Sci., 1996, *78,* 111-121. – 10. *Cookson, S., Constantini, P. K., Clare, M.:* Frequency and nature of cytokine gene polymorphism in type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology, 1999, *30,* 851-856. – 11. *Czaja, A. J.:* Autoimmune liver disease. Curr. Opin. Gastroenterol., 2000, *16,* 262-270. – 12. *Csepregi, A., Obermayer-Straub, P., Kneip, S. és mtsai:* A lipoyl domain-independent epitope is recognized on the human BCKADC-E2 by antimitochondrial antibodies. Abstract Z. Gastroenterol 2001, *39,* 385. – 13. *Dobi, S.:* Az immunsystema szerepe a gyomorsecretioban. MGT Quart. Bull 1985, *3,* 7-21. – 14. *Etamad, B., Whitcomb, D. C.:* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gstroenterology, 2001, *120,* 682-707. – 15. *Fasano, A., Catassi C.:* Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology, 2001, *120,* 636-651. – 16. *Fehér, J., Lengyel, G., Bálint T. és mtsai:* Interferon-alpha-2b és ribavirin kombinált kezelés krónikus C hepatitisben. Orv. Hetil., 1999, *140,* 1235-1238. – 17. *Fiocchi, C.:* Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology, 1998, *115,* 182-205. – 18. *Gasztonyi, B., Pár, A., Szomor, Á. és mtsai:* Hepatitis C virus infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Hungarian patients. Brit. J. Hematology, 2000, *110,* 497. – 19. *Gergely P.:* Oralis tolerancia. Az autoimmun betegségek kezelésének új lehetősége? Lege Artis Medicinae, 1998, *8,* 178-181. – 20. *Hoare, J. M., Forbes, S. J., Thomas, H. C.:* Chronic hepatitis B: new therapies. In Liver cirrhosis and its development. Szerk.: Boyer, J. L., Blum, H. E., Maier, K. P. és mtsai: Kluwer Acad. Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000, 92-97. old. – 21. *Janoff, E. N., Smith, P. D.:* Emerging concepts in gastrointestinal aspects of HIV-1 pathogenesis and management. Gastroenterology, 2001, *120,* 607-621. – 22. *Juhász, M., Zágoni, T., Tóth, M. és mtsa:* A coeliakia napjainkban: a bővülő ismeretek áttekintése. Orv. Hetil., 2000, *141,* 2583-2593. – 23. *Kita, H., Mackay, I. R., Van de Water, J. és mtsai:* The lymphoid liver: considerations on pathways to autoimmune injury Gastroenterology, 2001, *120,* 1485-1501. – 24. *Korponai-Szabó I., Kovács J., Lőrincz M. és mtsa:* Endomysium-ellenanyag coeliakiás gyermekekben: a gluten-sensitivitás okozta vékonybél-boholyatrophia specifikus szerológiai markere. Orv. Hetil., 1991, *132,* 929-931. – 25. *Korponai-Szabó, I., Kovács, J. B., Czinner, A. és mtsai:* High prevalence of silent celiac disease in pre-school children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1999, *28,* 26-30. – 26. *Korponai-Szabó, I. R., Szondy, Zs., Laurila, K. és mtsai:* Coeliac autoantibodies do not bind to transglutaminase2 knockout mouse tissues. Abstract. Z. Gastroenterol., 2001, *39,* 400. – 27. *Kovács Á.:* A gyulladásos vastaghélbetegségek immunvonatkozásai. MGT Quart. Bull. 1985, *3,* 33-38. – 28. *Lakatos, L.:* Immunology of inflammatory bowel diseases. Acta Phys. Hung., 2000, *87,* 355-372. – 29. *Lenzi, M., Ballardini, G., Fusconi, M.:* Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. Lancet. 1990, *1,* 259-263. – 30. *Lenzi, M., Mantovani, W., Cataleta M.:* HLA typing in autoimmune hepatitis type 2. J. Hepatology, 1991, *16, (suppl 1),* 59-62. – 31. *Lok, A. S.:* Hepatitis B infection: pathogenesis and management. J. Hepatol., 2000, *32 (suppl 1),* 89-97. – 32. *Maini, M. K., Boni, C., Ogg, G. S. és mtsa:* The role of virus-specific CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. J. Exp. Med., 2000, *191,* 1269-1280. – 33. *Manns, M. P., Griffin, K. J., Sullivan, K. F. és mtsai:* LKM1 antibodies recognise a short linear sequence in P450IID6. J. Clin. Invest., 1991, *88,* 1370-1378. – 34. *Manns, M. P.:* Antibodies to soluble liver antigen: specific marker of autoimmune hepatitis. J. Hepatol., 2000, *33,* 326-328. – 35. *Manns, M. P., Strassburg, C. P.:* Autoimmune hepatitis: clinical challenges. Gastroenterology, 2001, *120,* 1502-1517. – 36. *Marusawa, H., Hijikata, M., Ciba T. és mtsai:* Hepatitis C virus core protein inhibits Fas- and tumor necrosis factor a-mediated apoptosis via NFkB activition J. Virol., 1999, *73,* 4713-4720. – 37. *McMurray, R. W., Elbourne, K.:* Hepatitis C virus infection and autoimmunity Semin. Arthritis Rheumatism, 1997, *26,* 689-701. – 38. *Mishiro, S., Takeda, K., Hoshi, Y. és mtsai:* An autoantibody cross-reactive to HCV core and a host nuclear antigen. Autoimmunity, 1991, *10,* 269-271. – 39. *Nékám K.:* Ételallergiák – az újabb megfigyelések tükrében. Lege Artis Medicinae 1998, *8,* 172-177. – 40. *Nékám K.:* Táplálék allergiák kezelése és prevenciója a következő évtizedben. Allergizálnak-e genetikailag módosított táplálékaink? Gyógyszereink, 2000, *50,* 93-96. – 41. *Obermayer-Straub, P., Manns, M. P.:* The autoimmune polyglandular syndromes. Bailliérés Clin. Gastroenterol., 1999, *12,* 293-315. – 42. *Obermayer-Straub, P., Strassburg, C. P., Manns, M. P.:* Autoimmune hepatitis. J. Hepatol., 2000, *32, (suppl 1.),* 181-197. – 43. *Pár, A., Paál, M., Horányi, M. és mtsai:* Role of viral and host factors int the pathogenesis of hepatitis C virus infection and in the response to interferon treatment. Period. Biol., 1998, *100,* 515-519. – 44. *Pár A.:* Immunpathogenesis májbetegségekben. I-II Lege Artis Medicinae, 1998, *8,* 762-770; 828-837. – 45. *Pár, A.:* Gastrointestinal tract as a part of immune defence. Acta Phys. Hung., 2000, *87,* 291-304. – 46. *Pár, A.:* Pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis and chronic viral B and C hepatitis Acta Phys. Hung., 2000, *87,* 373-395. – 47. *Peano, G. M., Menardi, G., Ponzetto, A. és mtsai:* HLA DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C virus infection? Arch. Intern. Med., 1994, *154,* 2733-2736. – 48. *Perillo, R., Rakela, J., Dienstag, J. és mtsai:* Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation Hepatology, 1999, *29,* 1581-1586. – 49. *Pécsi, Gy.:* Genetic associations and immunopathogenesis of celiac diasease Acta Phys. Hung., 2000, *87,* 339-354. – 50. *Poupon, R., Cha-*

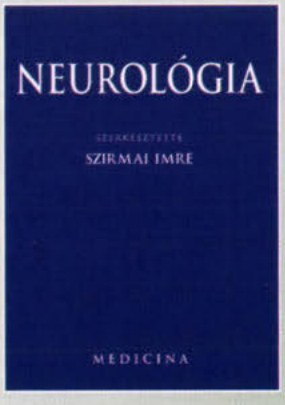
zouilléres, O., Poupon, R. E.: Chronic cholestatic diseases. J. Hepatol., 2000, *32, (suppl. 1)* 129-140. – 51. *Rácz, I.:* Immunological aspect of Helicobacter pylori infection. Acta Phys. Hung., 2000, *87,* 339-354. – 52. *Samson, M., Libert, F., Doranz, B. J. és mtsai:* Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. Nature, 1996, *382,* 722-725. – 53. *Sands, B. E.:* Therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2000, *118,* 568-582. – 54. *Sárdy, M., Odenthal, U., Kárpáti, S. és mtsai:* Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of glutensensitive enteropathy. Clin. Chem., 1999, *45,* 2142-2149. – 55. *Schuppan, D.:* Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology, 2000, *119,* 234-242. – 56. *Shanahan, F.:* Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immuno-therapeutics, and ecotherapeutics. Gastroenterology, 2001, *120,* 622-635. – 57. *Spengler, U., Dumoulin, F. L., Woitas, R. és mtsai:* Hepatitis C – immunopathogenesis. In Liver cirrhosis and its development. Szerk.: Boyer, J. L., Blum, H. E., Maier, K. P. és mtsai: Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000, 113-123. old. – 58. *Strobel, S., Mowat, A. M.:* Immune responses to dietary antigens: Oral tolerance. Immunol. Today, 1998, *19,* 173-181. – 59. *Udvardy M., Altorjai I., Palatka K.:* A gyulladásos bélbetegségek hematológiai vonatkozásai. Orv. Hetil., 2001, *142,* 883-886. – 60. *Várkonyi, Á., Boda, E., Endreffy, E. és mtsai:* Coeliac disease: always something to discover. Scand. J. Gastroenterol., 1998, *33, (suppl 228),* 122-129. – 61. *Veazey, R. S., DeMaria, M., Chalifoux, L. V. és mtsai:* Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. Science, 1998, *280,* 4727-431. – 62. *Vermeire, S., Satsangi, J., Peeters, M. és mtsai:* Evidence for inflammatory bowel disease of a susceptibility locus on the X chromosome. Gastroenterology, 2001, *120,* 834-840. – 63. *Yio, X. Y., Mayer, L.:* Characterization of a 180-kDa interstinal epithelial cell membrane glycoprotein, gp180. A candidate molecule mediating T cell-epithelial cell interactions. J. Biol. Chem., 1997, *272,* 12786-12792.

(Pár Alajos dr., *Pécs,* Ifjúság u. 13. 7643)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

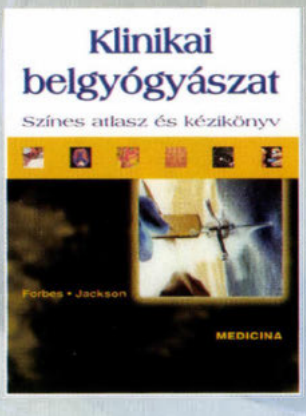
Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre



A szerzők ismertetik az ép idegrendszer szerkezetét és élettani működését, majd ezek sérülésének következményeit. Ezt követően a vizsgálatok technikájáról írnak. A részletes részben a hagyományos diagnosztikai felosztás szerint ismertetik a kórképeket. A tünetek, a lokalizáció és a betegségeket kiváltó okok összefüggése alapján tárgyalják az organikus idegrendszeri betegségeket, kiegészítve a terápia leírásával. A legfontosabb neurológiai tüneteken kívül a gyakori szindrómák is helyet kaptak a könyvben.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 648 oldal
Bolti ár: 5400 Ft



Forbes • Jackson

Klinikai belgyógyászat

Színes atlasz és kézikönyv

Sem a klinikai gyakorlatokon, sem a posztgraduális képzés során nem lehet könnyen hozzájutni a klinikai eltérések teljes leírásához. E könyv szerzői kombinálják a színes atlasz és a belgyógyászati kézikönyv adta legfontosabb vonásokat. A szöveges rész mellett több mint 1600 ábrán mutatják be a betegségeket, a legfontosabb látható tüneteket, kiegészítve magas színvonalú radiológiai, ultrahang, endoszkópos és egyéb képalkotó eljárások ábráival. Minden fejezet hasonló szerkezetű: a tünetek, jelek és leletek illusztrált ismertetésével kezdődik és az általánosan előforduló, ill. a ritkábban jelentkező eltérésekkel folytatódik.

Formátum: 214 × 280 mm
Terjedelem: 534 oldal
Bolti ár: 6800 Ft

MEDICINA

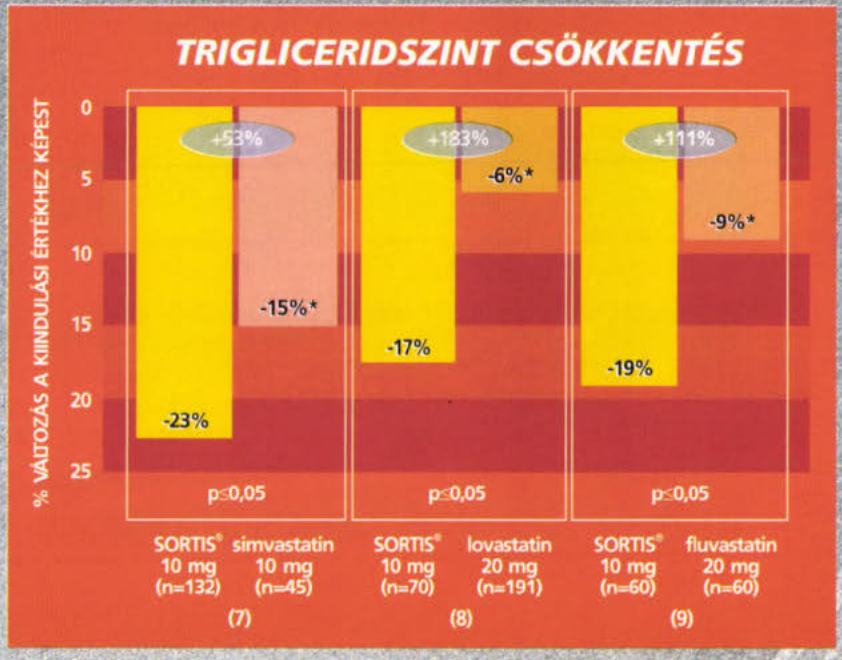
Sortis®
ATORVASTATIN
A
VILÁG
LEGGYAKRABBAN
HASZNÁLT
LIPIDSZINT
CSÖKKENTŐJE
AMIKOR A KEVESEBB JOBB...
Pfizer

Sortis®
ATORVASTATIN

A SORTIS®10 mg-os DÓZISÁVAL

-13–27%-os

TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉS ÉRHETŐ EL A KIINDULÁSI ÉRTÉKTŐL FÜGGŐEN (5)(6)



A KEVERT DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK IS EREDMÉNYESEN KEZELHETŐK MONOTERÁPIÁVAL

5 *Alkalmazási előirat*

6 *Schrott H. et al.: A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study of Atorvastatin J. Cardiovasc. Therapeut 1998;3(2): 119-124.*

7 *Dart A. et al.: A Multicenter, Double-Blind, One-Year Study Compare Safety and Efficacy of Atorvastatin Versus Simvastatin in Patient with Hypercholesterolemia Am. J.Cardiol. 1997;80:39-44.*

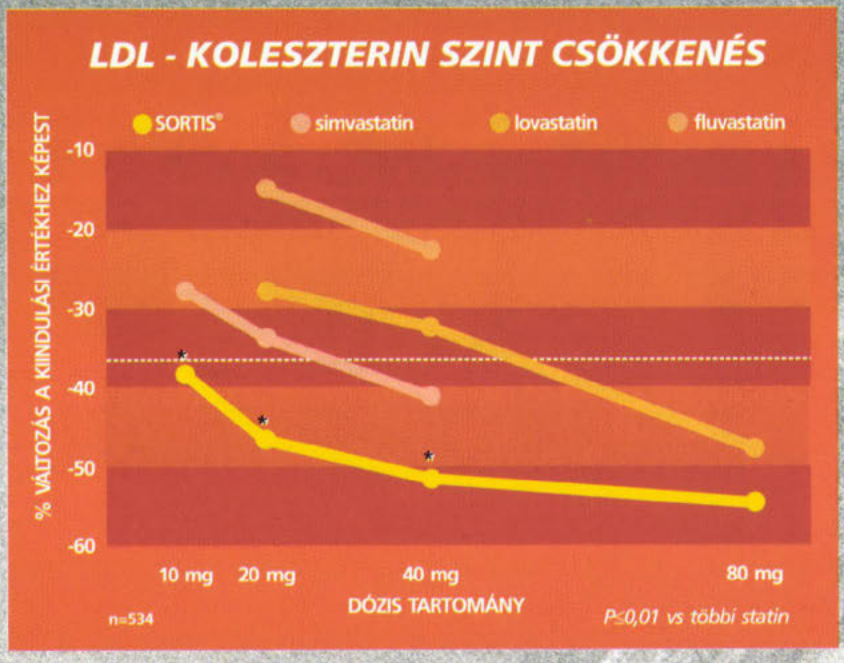
8 *Davidson M. et al.: Comparison of One-Year Efficacy and Safety of Atorvastatin Versus Lovastatin in Patient in Primary Hypercholesterolemia Am. J.Cardiol. 1997;79:1475-1481.*

9 *Schuster H. et al.: Randomised, Double-Blind, Parallel-group Trial of Atorvastatin and Fluvastatin on Plasma Levels in Patients with Untreated Hyperlipidaemia The British Journal of Cardiology 5. 1998 (11) 598-602.*

Sortis®
ATORVASTATIN

MÁR A 10 mg-os SORTIS®-SZAL ERÉLYES LDL-C CSÖKKENÉS ÉRHETŐ EL[2]

-38%



A BETEGEK 74%-a ELÉRI AZ EAS LDL-C CÉLÉRTÉKET[3]

KEVESEBB DÓZISEMELÉS SZÜKSÉGES

A TÖBBI STATINHOZ HASONLÓ TOLERÁLHATÓSÁG[4]

1. *IMS Health World Review 2001.*
2. *Jones P. et al.: Comparative dose efficacy study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in patients with Hypercholesterolemia (THE CURVES STUDY). Am. J.Cardiol. 1998;81:582-587.*
3. *Data on file Parke-Davis, USA*
4. *Data on file Parke-Davis, USA*

Sortis®

ATORVASTATIN

10 mg

KIEMELKEDŐEN HATÉKONY KEZDŐDÓZIS

Hatékony LDL-C csökkentés
-38% (2)

A BETEGEK 74%-a ELÉRI AZ EAS LDL-C CÉLÉRTÉKET (3)

A koleszterinszint csökkentés
-28% (2)

KEVESEBB DÓZISEMELÉS SZÜKSÉGES

Triglicerid szint csökkentés
-13–27% (5)(6)

KEVERT DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK IS EREDMÉNYESEN KEZELHETŐK MONOTERÁPIÁVAL

Megszakított kezelés
<2% (4)(5)

A TÖBBI STATINHOZ HASONLÓ TOLERÁLHATÓSÁG

AMIKOR A KEVESEBB JOBB...

Sortis®
ATORVASTATIN

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettánként.

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK
4.1 Terápiás javallatok

A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein B és trigliceridszint csökkentésére, primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa és IIb típusnak) javallt, ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. A Sortis továbbá homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközökben indokolt a klinikai képnek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni.

Primer hypercholesterinaemia és kevert hiperlipidaemia: A betegek többsége naponta egyszer 10 mg Sortis-szal eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás tartós kezelés során is fennáll.

Az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) ajánlása a lipidstátusra (1998): Igazolt koronáriabetegségben, vagy más atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).

Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia: A kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagot egyedileg, a vér LDL-koleszterin szintjének függvényében kell megállapítani. Az adagolás 4 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin epesavkötő ioncserélő gyantával kombinálható, vagy az adagolás legfeljebb napi egyszer 80 mg atorvasztatin dózishatárig növelhető.

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betege közül 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A Sortis dózisát napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be, mely egyéb lipidcsökkentő eljárás (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.

Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációra, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.

Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága- az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.

Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a a beteg tűrőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

4.3 Ellenjavallatok

A Sortis ellenjavallt ezen gyógyszer alkotórészeinek bármelyikével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések

Májra gyakorolt hatás: A kezelés megkezdése előtt és alatt is szabályos időközökben el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokon a betegeken, akiken májkárosodásra utaló bármilyen jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokat a betegeket, akikben a transzamináz értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzamináz értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.

Vázizomzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az atorvastatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatint a cytochrom P450 3A 4 metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyert tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin és azol-típusú antimikotikumok: pl. itrakonazol) együtt csak fokozott óvatossággal szabad adni. Azon gyógyszerek Sortisra gyakorolt hatása, melyek a cytochrom P450 3A 4-et indukálják (pl. fenitoin, rifampicin), nem ismert. Ugyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyan kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén. Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, szignifikáns klinikai interakciót nem észleltek.

Eritromicin: Egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg *eritromicin* – a cytochrom P 450 3A 4 ismert inhibitora – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.

Digoxin: Digoxin és a Sortis többszöri dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazma-koncentrációját a steady-state folyamán kb. 20%-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a noretiszteron és etinil-ösztradiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentrációnövekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell venni.

Colestipol: Colestipol és Sortis egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a két szer együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint külön-külön történő bevételkor.

Antacidumok: A Sortis magnézium- vagy alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenziókkal együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.

Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.

Fenazon: Fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.

Cimetidin: Cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában

A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságos voltát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktázt gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin kezelésekor 20 mg/kg/nap adagolásnál az utódok fejlődésének késleltetését és a szülést követően csökkent túlélést figyeltek meg. Patkányok anyatejében a plazmáéhoz hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a szer vagy anyagcseretermékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem jelentettek arra utaló nemkívánatos eseményeket, hogy a Sortist szedő betegek gépjárművezetéshez és veszélyes gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei csökkennének.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Sortis általában jól tolerálható. A mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a hagyta abba a kezelést. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiának tulajdonított leggyakoribb mellékhatások (1%, vagy több mint 1%): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Mint más HMG-CoA-reduktázt gátlók esetében, a Sortissal kezelt betegekben is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, mely nem vezetett a terápia megszakításához. Klinikai jelentőségű emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosa) a Sortisszal kezelt betegek 0,8%-ában mértek. Ezen enzimemelkedések dózistól függő mértékben jelentkeztek, és minden esetben átmenetinek bizonyultak. A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) szintek emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a Sortist kapó betegek 2,5%-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortisszal kezelt betegek 0,4%-ában észlelték. Ezen betegek 0,1%-a számolt be egyidejű izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységéről vagy gyengeségről. Az alábbi ritkán előforduló mellékhatásokról számoltak be. Nem valamennyi tekinthető szükségszerűen az atorvasztatin kezelés közvetlen következményének: myositis, myopathia, rhabdomyolysis, paraesthesia, perifériás neuropathia, pancreatitis, hepatitis, cholestatikus icterus, anorexia, hányás, alopecia, pruritus, bőrkiütés, impotencia, hyperglykaemia és hypoglykaemia, mellkasi fájdalom, szédülés, thrombocytopenia és allergiás reakciók, pl. angioneurotikus oedema.

4.9 Túladagolás

Az atorvasztatin túladagolásának speciális kezelése nincs. Ha túladagolás fordul elő, a beteget tünetileg kell kezelni. Ha szükséges, támogató beavatkozásokat kell végezni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós próbákat, és ellenőrizni kell a szérum CPK értékeket. A hatóanyag nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialyzistől nem várható az atorvasztatin-clearance szignifikáns gyorsítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok

ATC: C10AA05

Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulás sebességét mevalonáttá, ami ide értve a koleszterint is, a szterolok előanyaga. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be és a szövetekhez történő továbbszállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) a VLDL-ből keletkeznek és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorok révén épülnek le. Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz és a májban folyó koleszterinszintézis gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoproteinszintet és emeli a májban lévő sejtfelszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és leépítését. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL receptoraktivitás mélyreható és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre.

Egy dózis-hatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46%), az LDL-koleszterin szintet (41-61%), az apolipoprotein B-1 (34-50%) és a trigliceridszintet (14-33%), és egyidejűleg változó mértékben emeli a HDL-koleszterin szintet és az apolipoprotein-A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és a kevert hyperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegre.

Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a kardiovaszkuláris események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortalitási vizsgálatok még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: Az atorvasztatin, per os bevételét követően gyorsan felszívódik. A maximális plazmaszintet 1-2 óra alatt éri el. A felszívódás mértéke a hatóanyag mennyiségével arányosan növekszik. Az abszolút biohasznosulás megközelítően 12% és a szisztémásan hasznosuló HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás kb. 30%. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló preszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.

Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≈98%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.

Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző ß-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátlóaktivitás mintegy 70%-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.

Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben tapasztaltakkal.

Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20%-kal magasabb a C_{max} és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.

Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.

Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb.16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgalatok eredmenyei

Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg)-mg/ttkg alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékeket alapul véve. Két évig tartó, egereken végzett vizsgálat során hímállatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális dózissal kezeltek, és a ttkg-ra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint az emberben vizsgált legnagyobb adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az AUC (0-24) értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során - metabolikus aktivitással vagy anélkül, - és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagén vagy clastogen hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a hím ill. ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogen hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK
6.1 Segédanyagok jegyzéke

Segédanyagok: poliszorbát 80, magnézium-sztearát, hidroxi-propil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz monohidrát, kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, Szimetikon emulzió, „Opadry White YS-1-7040" (hipromellóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum), „Candelilla viasz".

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Eltartása: szobahőmérsékleten, 20-25 °C között.

6.5 Csomagolás

30 db, 50 db, ill. 100 db (10 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „10" másik oldalán „PD155" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (20 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „20" másik oldalán „PD156" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (40 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „40" másik oldalán „PD157" jelzéssel ellátott filmtabletta.
(Parke-Davis)

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek.

6.7 Megjegyzés ⊕

Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
Parke-Davis GmBH, Németország, a Pfizer csoport tagja

OGYI-T.: 6542/01- 03	(10 mg filmtabletta)
OGYI-T.: 6543/01- 03	(20 mg filmtabletta)
OGYI-T.: 6544/01- 03	(40 mg filmtabletta)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1401/41/2001

SORTIS 10 mg filmtabletta 30x
Fogyasztói ár: 6300 Ft
Tb. támogatás: 4410 Ft (70%)

sort-2001/VIIII/16

Pfizer

Pfizer Kft. Budapest, 1123 Alkotás u. 53.

A kórbonctani vizsgálat szerepe a klinikai diagnózis igazolásában intenzív osztályos beteganyagon

Simon Judit dr.[1], Rudas László dr.[1] és Iványi Béla dr.[2]

Szegedi Tudományegyetem, Szeged, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum,
II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ,
Belgyógyászati Intenzív Osztály (igazgató: Csanády Miklós dr.)[1]
Patológiai Intézet (igazgató: Mikó Tivadar dr.)[2]

A kórházi ellátás minőségét pontosabban jellemzi a klinikai és kórbonctani diagnózisok egyezése, mint a kórházi tartózkodás hossza vagy az egy napra eső ápolási költség. A szerzők retrospektív tanulmányukban azt vizsgálták, hogy a) a klinikai diagnózis milyen arányban egyezett a kórbonctanival, b) milyen arányban adott új információt a boncolás és c) az új adatok ismeretében változott volna-e a terápia. Intenzív osztályukon 1998-ban 163 beteg halt meg, 110 esetben történt boncolás. Vizsgálatuk során a betegek klinikai és kórbonctani dokumentációját vetették össze a halálok, alapbántalom, társbántalom és jelentős melléklelet tekintetében. A kórbonctani halálokok megoszlása: akut myocardialis infarctus: 26%, pneumonia és légzési elégtelenség: 15%, szívelégtelenség: 14%, sepsis: 14%, agyvérzés/lágyulás: 13%, pulmonalis embolia: 5% és egyéb: 13%. A halálok klinikai és patológiai diagnózisa az esetek 81%-ában egyezett. Az alapbetegséget 86%-ban diagnosztizálták helyesen. A társbetegségek diagnózisai az esetek 96%-ában egyeztek. A boncolás az esetek 14%-ában jelentős mellékleletre derített fényt. A halálok, alapbántalom, társbántalom klinikai kórismézésének pontossága a vizsgált időszakban minőségbiztosítási szempontból jónak bizonyult.

Kulcsszavak: minőségbiztosítás, intenzív osztály, kórboncolás, diagnosztikus pontosság

The role of autopsy in verifying diagnostic accuracy at the intensive care unit. The accuracy of the clinical diagnoses compared to the findings of an autopsy is a more relevant characteristic of the quality of care than the length of stay in the hospital or the daily costs of the stay. The aim of this retrospective study was: a) to compare the clinical and pathological diagnoses, b) to determine the amount of new information supplied by the autopsy and c) to determine wether the knowledge of correct clinical diagnosis would have resulted in a change of therapy. At the medical ICU 163 patients died during 1998, autopsy was performed in 110 cases. Agreement of clinical and pathological diagnoses and causes of death were retrospectively assessed by a board. Acute myocardial infarction accounted for 26% of deaths, pneumonia and respiratory insufficiency for 15%, cardiac failure for 14%, sepsis for 14%, stroke for 13%, pulmonary embolism for 5% and others for 13%. The accuracy of the clinical cause of death was proved in 81% of the cases. The main disease was diagnosed correctly in 86% of the cases. As a tool in quality control, the agreement of clinical and pathological diagnoses and causes of death proved to be good during the examined period of time.

Key words: quality assurrance, intensive care unit, autopsy, diagnostic accuracy

A kórbonctani vizsgálat évszázadok óta az orvosi munka fontos része. A halálok, alapbetegség, társbetegség, következményes elváltozások és mellékletek tisztázásán kívül jelentős szerepet játszik az orvosképzésben, a népesség morbiditási adatainak megismerésében, az orvosi kutatásban, új betegségek felfedezésében, a szervátültetésben, valamint új gyógyszerek és kezelési módok hatékonyságának ellenőrzésében (3, 4, 10, 17). Manapság a sectio egyik legfontosabb feladata az egészségügyi ellátás minőségi kontrollja (5, 19). A kórházi ellátás minőségét sokkal pontosabban jellemzi a klinikai és kórbonctani diagnózisok egyezése, mint a kórházi tartózkodás hossza, vagy az egy napra eső ápolási költség (16).

Az elmúlt évtizedek során a diagnosztikus lehetőségek javulásával párhuzamosan világszerte a kórboncolások folyamatos csökkenése tapasztalható (13-15, 17). Hazánk 1987-ben 49%-os boncolási rátával még világelső volt, jelenleg ez az arány már 30% alatt marad (11, 18). Az USA-ban a 40-es években az elhunytak 50%-a boncolásra került, 1985-re ez az arány már csak 5% volt. A jelenlegi amerikai gyakor-

Rövidítések: ICU = intenzív osztály (intensive care unit); AMI = acut myocardialis infarctus; PRI = pneumonia és respiratoricus insufficientia; PE = pulmonalis embolia; tbc = tuberculosis; CT = komputertomográfia; EKG = elektrokardiográfia; rtg = röntgen; VAP = lélegeztetéssel kapcsolatos pneumonia (ventilator-associated pneumonia) COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease)

latban az egyetemi klinikákon elhunytak 49%-át, a kórházakban elhunytak 5%-át boncolják fel. Ennek oka összetett. Az egészségügyi intézmények számára nincs megállapított minimumkvóta, és az oktatás során sem kötelező a bonctani gyakorlat (4). A diagnosztikus technikák fejlődésével nem várnak számottevő új információt a boncolástól. A helyzetet tovább rontja a változó jogi szabályozás és a hozzátartozók elutasító hozzáállása, ami miatt a klinikusok gyakran nem erőltetik a boncolást. Végül nem elhanyagolható szempontot képeznek az orvosperek. Hasonló csökkenés tapasztalható Magyarországon is.

Számottevő változás figyelhető meg a boncolásra kerülő esetek megoszlásában. Az élet első 3 évtizedében elhunyt betegek 83%-át, míg a 90 évnél idősebb elhunytaknak csak 3%-át boncolják fel (1). Ennek oka az lehet, hogy a klinikusok tudat alatt elfogadják az idős betegek halálát, míg a fiatalok esetében még akkor is a boncolás mellett döntenek, ha az illető ismert alapbetegségben szenvedett. Ennek a – nézetünk szerint helytelen – gyakorlatnak az a jelentősége, hogy a XX. században az időskort megérő lakosság aránya mintegy háromszorosára nőtt, ugyanakkor idősebb korban a betegségek gyakran tünetszegények, így a helyes klinikai diagnózis felállítása jóval nehezebb. Az életkor előrehaladtával szinte lineárisan fokozódik a diagnosztikus tévedések száma. Félő, hogy a jelenlegi tendencia folytatódása esetén a kórbonctani vizsgálat rendszeres mellőzésével a kórházi ellátás minőségének egyik kontrollja megszűnik.

Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy a modern diagnosztikus eljárások alkalmazása mellett 1. a kórboncolás milyen arányban igazolta a klinikai diagnózisokat, 2. a boncolás milyen arányban adott új információt és 3. az új adatok ismeretében történt volna-e terápiamódosítás.

Betegek és módszerek

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem belgyógyászati és coronaria őrző profilú Belgyógyászati Intenzív Osztályán 1998-ban 811 beteget kezeltünk, közülük 163 halt meg (20%). Boncolás 110 esetben történt (64%-os boncolási arány), retrospektív vizsgálatunk ezeket az adatokat elemzi. A betegek kórlapjai, kórbonctani vizsgálatot kérő lapjai, a boncjegyzőkönyvi kivonatok és az epikrízisek adatait vetettük össze a halálok, alapbántalom, társbántalom és jelentős melléklelet tekintetében.

Eredmények

A betegek (59 férfi, 51 nő) életkorának medián értéke 65 év volt (tartomány: 25–97). Az ápolási idő medián értéke 2,25 napnak adódott (tartomány: 5 perc–65 nap).

Betegeink túlnyomó többsége belgyógyászati osztályokról került átvételre, néhány beteg pedig neurológiai diagnózissal érkezett. A kórbonctani kórismék alapján a leggyakoribb halálok az acut myocardialis infarctus (AMI) volt: 29 (26%), ezt követte a pneumonia és légzési elégtelenség (PRI) 17 (15%), a szívelégtelenség 15 (14%), a sepsis 15 (14%), az agyvérzés-lágyulás 14 (13%), a pulmonalis embolia (PE) 6 (5%), illetve egyéb diagnózisok 14 (13%) esettel.

Statisztikailag elemezve a diagnózisok egyezését, a következő eredményeket kaptuk *(1. táblázat)*: a halálokot az esetek 81%-ában, az alapbetegséget 95%-ban, a társbetegségeket 96%-ban diagnosztizáltuk helyesen. A korrekt diagnózis ismeretében az esetek 6%-ában történt volna terápiamódosítás.

A halálok tekintetében az eltérések az alábbiak voltak a klinikai és a kórbonctani diagnózis között *(2. táblázat)*: AMI-t klinikailag nem ismertünk fel 7 esetben. Nem diagnosztizáltunk pneumoniát 5 esetben. Két-két betegünk infectiv endocarditise, illetve sepsise ismeretlen maradt. A kórbonctani vizsgálat derített fényt egy-egy esetben gombasepsisre, meningitisre, gyomorvérzésre, hasi aorta dissectióra, illetve tbc-re.

Az alapbetegség klinikai és kórbonctani diagnózisa az alábbiakban tért el *(3. táblázat)*: atherosclerosis nem szerepelt klinikai diagnózisként 5 esetben. Coronariasclerosist nem írtunk le 3 esetben. Két-két betegnél nem diagnosztizáltunk tbc-t illetve akut myeloid leukaemiát. Egy-egy esetben ismeretlen maradt otogen meningitis, peptikus óriásfekély, illetve glomerulonephritis.

1. táblázat: A klinikai és patológiai diagnózisok egyezése

	Egyezett (%)	Nem egyezett (%)
Halálok	89 (81)	21 (19)
Alapbetegség	95 (86)	15 (14)
Társbetegség	106 (96)	4 (4)

2. táblázat: Eltérések a klinikai és patológiai diagnózisok között a halálok tekintetében

Klinikai diagnózis	Kórbonctani diagnózis	Ápolási idő
Guillain–Barré szindróma	Gombasepsis	0,5 óra
Agytörzsi beékelődés	Meningitis	4 nap
Diabeteses coma	Abscedaló pneumonia	6 óra
Aplasticus anaemia	Gyomorvérzés	2 nap
Cardiomyothia	Pneumonia	5 nap
Instabil angina	AMI	1 nap
Cardiogen shock	AMI	6 nap
Cardiogen shock	AMI	3 óra
Cardiogen shock	AMI	2 óra
Kamrafibrilláció	AMI	9 óra
Kamrafibrilláció	Inf. endocarditis	5 óra
Cardialis decompensatio	Pneumonia	4 nap
Cardialis decompensatio	AMI	0,5 óra
Pulmonalis embolia	Pneumonia	1 nap
Pulmonalis embolia	AMI	2 óra
Pulmonalis embolia	AMI	4,5 óra
Cardiomyopathia	Tbc	18 óra
Pneumonia	Inf. endocarditis	14 óra
COPD	Abscedaló pneumonia	32 nap
Ischaemias stroke	Sepsis	24 nap
Suicidium, reanimatio	Hasi aorta dissectiója	1,5 óra

3. táblázat: Eltérések a klinikai és patológiai diagnózisok között az alapbetegség tekintetében

Klinikai diagnózis	Kórbonctani diagnózis	Ápolási idő
Cardiomyopathia	Atherosclerosis	5 nap
Cardiomyopathia	Miliaris tbc	18 óra
Cardiomyopathia	Coronariasclerosis	1,5 óra
Cardiomyopathia	Coronariasclerosis	5 nap
Cardiomyopathia	Glomerulonephritis	10 nap
AMI	Coronariasclerosis	4 nap
AMI	Atherosclerosis	1 nap
Pulmonalis embolia	Atherosclerosis	4,5 óra
Pulmonalis embolia	Atherosclerosis	2 óra
Nem tisztázott neurológiai kórkép	Otogen meningitis	4 nap
Apoplexia cerebri	Akut myeloid leukaemia	11 óra
Gastrointestinalis vérzés	Peptikus óriásfekély	2 nap
Vasculitis	Tbc	1 nap
Suicidium, reanimatio	Atherosclerosis	1,5 óra
Acut lymphoid leukaemia	Akut myeloid leukaemia	3 nap

A klinikai diagnózistól eltérő társbetegségek a következők voltak: általános érelmeszesedés 2 esetben, pancreascarcinoma, illetve krónikus lymphoid leukaemia egy-egy esetben.

Az eseteket a leggyakoribb diagnózisok szerint elemezve azt találtuk, hogy AMI nem került klinikai diagnosztizálásra 7 esetben (7%): 3 beteg hirtelen halált követő resuscitatio után került osztályunkra, 4 betegnél az AMI terminális állapotban alakult ki.

A boncolás során 4 esetben találtunk infectív endocarditist, ezek közül csak 2 esetben született klinikai diagnózis is. Ez utóbbi két, ismert senyvesztő, illetve súlyos betegségben szenvedő beteget (autoimmun haemolyticus anaemia, ill. AMI) igen rövid ideig észleltük osztályunkon (14 ill, 5 óra), állapotuk felvételüktől fogva kritikus volt.

A PE-t a vizsgált sorozatban minden esetben felismertük, további 5 alkalommal azonban a klinikailag PE-nek diagnosztizált betegség a boncolás alapján másnak bizonyult. Ezek a betegek akut hemodinamikai katasztrófa állapotában kerültek rövid észlelésre.

A kórbonctani vizsgálat 45 betegnél (41%) mutatott ki PRI-t, ezek közül klinikai diagnózis csak 23 (21%) esetben született. A klinikailag nem diagnosztizált esetek zöme tartós gépi lélegeztetésre szorult.

A boncolás 4 betegnél igazolt tbc-t. Egy esetben volt ez a halálok, további három esetben melléklelet. Klinikai diagnózis egy esetben sem született.

A klinikailag diagnosztizált halálok 21 esetben volt téves, ebből 12 betegnél a sectio infekciót állapított meg.

Korrekt klinikai diagnózis ismeretében 6 esetben történt volna terápia-módosítás: 2 esetben tbc-t, 2 esetben AMI-t, 1-1 esetben pedig PE-t, ill. sepsist nem sikerült klinikailag diagnosztizálnunk. Ezen betegek életkilátása feltehetőleg javult volna pontos klinikai diagnózis és adekvát terápia alkalmazása esetén.

Megbeszélés

Az intenzív osztályos kezelést szükségessé tevő állapotok az esetek túlnyomó többségében akutan lépnek fel, gyakran kórházi környezeten kívül. Ennek megfelelően a klinikus számára nehézséget jelent a megfelelő tájékozódás, különösen azokban az esetekben, amikor a beteg nem kontaktusképes. További nehézséget jelent az is, hogy a heteroanamnézis gyakran nem megbízható. A betegek állapotának esetenkénti igen gyors romlása miatt gyakran nem végezhetők el olyan fontos vizsgálatok (például echokardiográfia, szívkatéterezés, CT), melyek eredményei alapján pontos(abb) diagnózisok születhetnének. Alkalmanként a más kórházi osztályokról felvett betegek dokumentációja is hiányos. Mindezek a tényezők a pontos kórisme felállítását nehezítik.

Osztályunkon próbáljuk elérni, hogy ne csak a számunkra tisztázatlan esetekben, hanem a lehető legtöbb esetben történjen boncolás. Törekvésünk eredményeképpen elhunyt betegeink körében kimagasló a sectio aránya, így tanulmányunk statisztikailag reprezentatív.

Adataink párhuzamban vannak az irodalomban található eredményekkel (2, 5, 7, 12, 19) melyek szerint általános osztályokon a legjobb klinikai-patológiai diagnózisegyezés esetén is 20% körülire tehető a tévedés a halál okára, ill. az alapbetegségre nézve. Intenzív osztályos beteganyagon végzett elemzések eredményei természetesen ennél valamivel rosszabbak (6, 9), mivel itt általában rövidebb az észlelési idő és gyakoribbak a nehezen differenciálható, akut hemodinamikai katasztrófa képében jelentkező állapotok. Eredményeink alapján kórismézési pontosságunk minőségbiztosítási szempontból jó.

Összefoglalásul kiemelendőnek tartjuk a következő megállapításokat:

1. Az AMI diagnózisa gyakoribbnak bizonyult az általunk feltételezettnél. A jelentős eltérés hátterében több tényező állhat, így a rövid észlelési idő, illetve az, hogy a terminális állapotú betegekben kialakult AMI sokszervi elégtelenség része volt, ami a kórismézést szintén nehezítette. A diagnosztikus pontosság rutinszerű troponin-T vizsgálattal számottevően javítható lenne (8). Noha a kezelést a diagnózis ismerete egy esetben sem befolyásolta volna, nem szabad az AMI kialakulásának lehetőségéről elfeledkezni ezen betegcsoportban sem.

2. Az infectív endocarditis klinikai kórismézésére csak az esetek felében került sor. Ennek oka lehet az alapbetegségből adódó kritikus általános állapot és a rövid észlelési idő. Jelentős faktor az is, hogy a betegség gyakran tünetszegény, kezdete nem határozható meg pontosan, így előfordulhat olyan eset is, hogy más osztályról átvett, egyébként részletesen kivizsgált betegek endocarditisének felismerése elmarad.

3. A klinikailag PE-nak diagnosztizált esetek egy részében a boncolás a kórismét nem erősítette meg. Ennek egyik oka lehet, hogy ezek a betegek csak igen rövid időt töltöttek osztályunkon, állapotuk rohamosan romlott, így a felhasználható diagnosztikus

lehetőségek igen korlátozottak voltak. Ehhez társul az a tény is, hogy a klinikusok a valós előforduláshoz képest általában gyakrabban gondolnak PE-ra, mivel a betegségre jellemző tünetek (EKG-eltérések, keringés-összeomlás, cyanosis) nem specifikusak.

4. Anyagunkban gyakorinak bizonyultak a klinikailag diagnosztizálatlanul maradt különféle infekciók. A diagnosztikus pontosság javulása bakteriológiai mintavételek, tenyésztések és specifikus laboratóriumi vizsgálatok (például prokalcitoninszint-meghatározás) még gyakoribb végzésétől várható. A légúti fertőzések is gyakoribbak voltak az általunk feltételezettnél. Osztályunkon a pneumonia diagnózisának kritériuma a fizikális lelet, a láz és a laboratóriumi eltérés mellett a pozitív mellkas röntgenfelvétel is. Így a fenti különbség oka az ágy melletti mellkas-röntgenfelvétel alacsony szenzitivitása lehet. Közismert tény az is, hogy a bármilyen ok miatt tartósan fekvő, legyengült betegek fokozottan veszélyeztetettek légúti fertőzésekre, a lélegeztetett betegekben pedig szinte minden esetben kialakul bronchitis vagy pneumonia. A helyzetet tovább nehezíti az is, hogy a bakteriológiai tenyésztésre küldött minták elemzése gyakran hosszú időt vesz igénybe. Eredményeink alapján a pneumonia diagnózisának általunk alkalmazott kritériumai túl szigorúnak tűnnek. Ki kell emelnünk azonban, hogy az osztályunkon alkalmazott algoritmus szerint a lélegeztetett betegek súlyos purulens bronchitisének és az igazolt VAP (ventilator-associated pneumonia) kezelése nem tér el egymástól. Emiatt a talált eltérés a betegek életkilátásait nem befolyásolta.

5. A tbc terjedése napjainkban ismét felgyorsult. Az elmúlt évtizedekben elkényelmesedett orvosi köztudatban még mindig nem foglal el kellő helyet ennek a betegségnek a lehetősége, noha előfordul. A veszélyeztetett csoportokban és minden erre gyanús esetben érdemes a betegséget kizárni (gyorsteszt alkalmazásával elkerülhető a hosszú tenyésztés). A potenciális fertőző góc azonosítása nagyon fontos a többi beteg és a személyzet védelme érdekében.

Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a boncolás jelentősége napjainkban is nagy. Vizsgálatunkkal arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy noha a modern, fejlett diagnosztikus eljárások egyre elterjedtebbek és egyre könnyebben elérhetők, a klinikus számára mégsem nélkülözhető a kórbonctani vizsgálatokból szerezhető tapasztalat. Ezt a tényt támasztja alá az is, hogy a diagnosztikus lehetőségek gyors fejlődése ellenére a klinikai és patológiai kórismék egyezésének aránya adott betegségcsoportokra nézve a 30-as évektől a 80-as évekig nem javult (2). A morbiditási-mortalitási statisztikák készítéséhez szintén elengedhetetlen a megfelelő számú boncolás elvégzése: ugyancsak irodalmi adat, hogy a boncolások arányának növekedésével arányosan csökken a tévedések száma (2). Végül, de nem utolsósorban a kórházi ellátás minőségi kontrolljának is obligát részét képezik a patológiai vizsgálatok. Mindezek alapján kívánatosnak tartjuk a jelenlegi, csökkenő boncolási tendencia megállítását, hiszen ez egyaránt elemi érdeke a betegeknek, a klinikusoknak, a patológusoknak és a társadalombiztosításnak.

IRODALOM: 1. *Ahronheim, J. C., Bernholc, A. S., Clark, W. D.:* Age trends in autopsy rates. JAMA. 1983, *250,* 1182-1186. – 2. *Battle, R. M., Pathak, D., Humble, C. G. és mtsai.:* Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnoses. JAMA, 1987, *258,* 339-344. – 3. *Blosser, S. A., Zimmerman, H. E., Stauffer, J. L.:* Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? Crit. Care Med. 1988. *26,* 1332-1336. – 4. *Charlton, R.:* Autopsy and medical education: a rewiew. J. R. Soc. Med., 1994, *87,* 232-236. – 5. *Esteban, A., Fernandez-Segoviano P.:* The autopsy as a tool to monitor diagnostic error. Int. Care Med. 1999, *25,* 343-344. – 6. *Fernandez-Segoviano, P., Lázaro, A., Esteban, A. és mtsai:* Autopsy as quality assurrance in the intensive care unit. Crit. Care Med., 1988, *16,* 683-685. – 7. *Goldman, L., Sayson, R., Robbins, S. és mtsai.:* The value of the autopsy in three medical eras. N. Engl. J. Med., 1983, *308,* 1000-1005. – 8. *Guest, T. M., Ramanathan, A. V., Tuteur, P. G. és mtsai:* Myocardial injury in critically ill patients. JAMA. 1995., 237, 1945-1949. – 9. *Gut A. L., Ferreira, A. L. A., Montenegro, M. R.:* Autopsy: quality assurance in the ICU. Int. Care Med., 1999, *25,* 360-363. – 10. *Hartmann, H. R., Friderici, M. D.:* Reflections on the postmortem audit. JAMA. 1988. *260,* 3461-3465. – 11. *Iványi J.:* Quo vadis pathologia? Orv. Hetil. 1998. 139, 301-305. – 12. *Kircher, T., Nelson J., Burdo, H.:* The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. N. Engl. J. Med., 1985, *313,* 1263-1269. – 13. *Landefeld, C. S., Goldman, L.:* The autopsy in clinical medicine. Mayo Clin. Proc. 1989, 64, 1185-1189. – 14. *Lundberg, G. D.:* Low-tech autopsies in the era of high-tech medicine. JAMA. 1998, *280,* 1273-1274. – 15. *Marwick, C.:* Pathologist request autopsy revival. JAMA, 1995, 273, 1889-1891. – 16. *McPhee, S. J., Bottles, K.:* Autopsy: moribund art or vital science? Am. J. Med. 1985, *78,* 107-113. – 17. *Nemetz, P. N., Beard, M., Ballard, D. J. és mtsai:* Resurrecting autopsy: Benefits and recommendations. Mayo Clin. Proc. 1989, *64,* 1065-1076. – 18. *Szende B.:* A kórboncolás helyzetéről. Orv. Hetil. 1998. *139,* 283-284. – 19. *Zarbo, R. J., Baker, P. B., Howanitz, P. J.:* The autopsy as a performance measurement tool- diagnostic discrepancies and unresolved clinical questions. Arch. Pathol. Lab. Med., 1999, *123,* 191-198.

(Simon Judit dr., *Szeged,* Korányi fasor 7. 6720)

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) 934-9449

Mikroorganizmusok és anyagaik, valamint immunszuppresszív gyógyszerek biológiai hatásai egérmodellben

Anderlik Piroska dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Rozgonyi Ferenc dr.)

A szerző több oldalról alátámasztva bizonyítja, hogy a normális mikrobaflóra konvencionális szervezetben folyamatos, egész életen át tartó immunmoduláló szerepet tölt be, és serkentő hatást fejt ki mind a specifikus, mind a nem specifikus védekezésre. A szervezetre ható, immunszuppressziót okozó mesterséges beavatkozások esetén (stressz, gyógyszerek) azonban a normális flóra jelenléte káros lehet a szervezetre (endotoxinhatás, bakteriális transzlokáció). Immunmodulánsok elsősorban a fejletlen immunrendszerű szervezetekben mutatnak stimuláló hatást, hatásuk a normális mikrobaflóra jelenlététől vagy hiányától függetlenül megjelenik. Az életkor előrehaladtával az immunmodulánsok hatása változhat, közömbössé vagy éppen gátlóvá válhat. Az immunmodulánsok serkentő vagy gátló hatásának dózisfüggősége összefüggésben lehet azok egyéb, nem immunológiai természetű hatásaival (endotoxinhatás, bakteriális transzlokáció). A szerző kísérletei alapján a csíramentes állatot alkalmasnak tartja egyrészt az adott szer hatásának a normális mikrobaflóra befolyásától mentes vizsgálatára, másrészt a gazdaszervezet reakcióinak a normális mikrobaflóra befolyásolásától mentes megfigyelésére. Eredményei a mikrobaflóra szerepére hívják fel a figyelmet az ismert fiziológiás és patológiás folyamatokon túl olyan távolabbi területeken is, mint a gyógyszerérzékenység és a gyógyszerkölcsönhatások. A megfigyelések a csíramentes környezet fontosságát hangsúlyozzák az immunszuppreszív kezelés kapcsán, ill. kísérletes körülmények között speciális vizsgálatok elvégzésekor.

Kulcsszavak: immunszuppresszió, bakteriális transzlokáció, gyógyszerérzékenység

Biological effects of microorganisms, their substances and immunosuppressive drugs in mice. The author provide evidence from several aspects that the normal microbial flora has a permanent and lifelong immune modulating role in conventional organisms and a stimulating effect both on specific and non-specific defence. However, in case of artificial interventions (stress, drugs) affecting the organism, existence of the normal flora may have an adverse effect (endotoxin effect, bacterial translocation). The immunmodulants show a stimulating affect mainly in organisms with undeveloped immune system, and their effects are independent from the presence or absence of the microbial flora. With ageing, effect of immunmodulants can change and become indifferent or even suppressive. Dose-dependence of stimulating or suppressing effect of immunmodulants may be related to their non-immunological effects (endotoxin effect, bacterial translocation). Finally, on the basis of the results, the authors consider the germfree mouse suitable for examining the effect of a given agent in the practice, on one hand, and for observing the host organism's reactions, free from the influence of the normal microbial flora, on the other. Along with the known physiological and pathological events, the results draw also attention to as distant fields as drug sensitivity, drug interactions influencing drug sensitivity. The author put emphasis on importance of germfree environment during immunosuppressive treatments in humans and when making special examinations under experimental conditions.

Key words: immunosuppression, bacterial translocation, drug sensitivity

Rövidítések: ALS = antilymphocyta savó; Bpert = Bordetella pertussis-vakcina; Br = elölt brucella-sejtszuszpenzió; BT = bakteriális transzlokáció; CPZ = chlorpromazin; DAD = dianhydrodulcit; DAG = dianhydrogalactitol; Gf = csíramentes, (germfree); Glut = glutaurin; Gyé = gyógyszerérzékenység; Kv = konvencionális; LD50 = letális dózis 50 (kísérleti állatcsoport felét elpusztító legkisebb dózis); LPS = Escherichia coli eredetű natív endotoxin (lipopoliszacharid); M = Mannozym; NDV = élő attenuált Newcastle-betegség vírus-vakcina; PFN cc = plazmafibronektin-koncentráció; Pre = prednisolon; PSTR = Peptostreptococcus; SPF = bizonyítottan kórokozó/k-tól mentes (specific pathogen free); T = Tolerin, Escherichia coli eredetű detoxikált endotoxinkészítmény; TP-4 = thymushormonszekvencia-analóg mesterséges tetrapeptid

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A mikroorganizmusokra és anyagaikra vonatkozó ismeretek a molekuláris biológiai kutatások nyújtotta új *in vitro* vizsgálatok alkalmazásával *in vitro* igen sokat bővültek az elmúlt évtizedekben. A mikroorganizmusok és anyagaik szervezetre gyakorolt hatásainak és e hatásokat befolyásoló tényezőknek a megismeréséhez azonban nem nélkülözhetőek az *in vivo* végzett kísérletek és az egész szervezet reakciójának megfigyelése. Ezért munkáinkban *in vivo* módszerekkel célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy

– milyen szerepet játszik a normális mikrobaflóra a szervezet nem specifikus védekező mechanizmusaiban,

– hogyan nyilvánul meg mikrobális és egyéb immunmodulánsoknak a védekező mechanizmusokra gyakorolt hatása olyan szervezetekben, melyek immunfunkciója a normális flóra jelenléte, ill. hiánya, életkorral kapcsolatos fiziológiás változások, ill. mesterséges beavatkozások következtében különböző,

– a normális mikrobaflóra jelenléte vagy hiánya, továbbá immunmoduláns hatások befolyásolják-e az immunválasz módosítása révén a szervezet egyéb biológiai funkciót, reakciót?

Célkitűzésünknek megfelelően kísérleti eredményeink alapján a normális mikrobaflóra tágabb biológiai szerepére, az immunmodulánsoknak a szervezet nem specifikus védekező reakcióit befolyásoló hatásaira, továbbá az immunmodulánsok hatásait befolyásoló tényezőkre kívántunk következtetéseket levonni.

Anyagok és módszerek

Kísérleti állatok

Vizsgálatainkban különböző beltenyésztett és nem beltenyésztett egértenyészetekből származó

– a mikrobiológia státus szempontjából különböző: csíramentes (Gf, antigéningerben szegény környezet miatt fejletlen immunrendszerű), specifikus kórokozótól mentes (SPF, gyengén fejlett immunrendszerű) és konvencionális (Kv, normális immunrendszerű),

– életkor szempontjából különböző: szopós (fiziológiásan fejletlen immunrendszerű), felnőtt (kifejlett immunrendszerű), öreg (fiziológiásan visszafejlődött immunrendszerű),

– thymusfunkció szempontjából különböző: euthymic (normális thymusfunkciójú), thymushiányos (újszülöttkorban thymusirtott, valamint genetikusan thymushiányos, athymic, nude) egereket alkalmaztunk.

Az állatkísérleteket a SOTE Ideiglenes Állatvédelmi Szabályzatában (1992), az állatok védelméről szóló törvény (1998), a SOTE, majd az SE Állatvédelmi Szabályzatában (1999, 2001) foglaltak szerint terveztük és végeztük. (Állategészségügyi főhatósági engedélyszám: 38/1999, N.I.H. akkreditáció: A 5215-01.)

Immunmodulánsok

Kísérleteinkben összehasonlító vizsgálatokat végeztünk annak megválaszolására, hogy a különböző immunfunkcióval rendelkező egerek védekező mechanizmusait, reakcióit hogyan befolyásolják természetes és mesterséges immunmoduláns hatások és anyagok, mint a) a normális mikrobaflóra megléte vagy hiánya, b) mikroorganizmusok és anyagaik: bakteriális készítmények [Bordetella pertussis-vakcina (Bpert), elölt brucella-sejtszuszpenzió (Br), Escherichia coli eredetű natív endotoxin (LPS) és detoxikált változata, a Tolerin (T), élő attenuált vírust tartalmazó Newcastle disease-vírus-vakcina (NDV), gombafalkivonat, a zimozán (Mannozym, M), konvencionalizálás, Peptostreptococcus (PSTR) monokontaminálás], c) hormonszármazékok [glutaurin: mellékpajzsmirigyből izolált bioaktív anyag (Glut), TP-4: thymushormon-szekvencia-analóg mesterséges tetrapeptid], prednizolon (Pre), d) gyógyszerek [dianhydrodulcit: alkilezők csoportjába tartozó lymphotrop cytostaticumok (DAD, DAG), a kalmodulinantagonista chlorpromazin (CPZ)] és antilymphocyta savó (ALS), e) biológiai hatások [stresszhatás (hideg környezet, rázás)].

Kísérleteinkben a hazai gyakorlatban, humán, ill. állatgyógyászatban kiterjedten használt, terápiás, vagy preventív célokat szolgáló készítmények hatásait vizsgáltuk.

Védekező mechanizmusok vizsgálata

A nem specifikus védekező mechanizmusok vizsgálata során a gyulladásos reakció paramétereinek, a plazma fibronektinkoncentrációjának (pFN cc), a nyirokszervindexeknek [vizsgált csoport relatív nyirokszervtömeg (szervtömeg mg/testtömeg g) átlagának aránya a kontrollcsoport hasonló értékéhez], gyógyszerek iránti érzékenység, valamint a bakteriális transzlokáció (BT) mértékének változásait regisztráltuk.

Egyéb módszerek

Kísérleteink során biológiai, bakteriológiai, immunológiai, hematológiai, műtéti, farmakológiai, hisztológiai és statisztikai módszereket (t-próba) alkalmaztunk.

Eredmények

A normális mikrobaflóra szerepe

A normális mikrobaflórával rendelkező és nem rendelkező egerek vizsgálatával kapott eredményeinkkel elsőként bizonyítottuk a Kv felnőtt, ép immunrendszerű egerekhez viszonyítva a) a Gf egerekben észlelt gyulladásos reakció akut fázis fehérjéinek alacsonyabb értékét (20), b) Gf egerek alacsonyabb pFN cc-ját (21), c) SPF egerekben a pFN cc csökkent, de a Gf egerekéhez viszonyítottan magasabb szintjét (17), d) bizonyítottuk, hogy a neonatalisan thymectomizált, ill. nude egerek pFN-szintje szignifikánsan nem különbözik a megfelelő kontrollokban mért szintektől (17) e) a Kv egerekhez hasonlóan a Gf egerekben is igazoltuk a pFN cc életkorral párhuzamos emelkedését (21).

Mikrobális és egyéb immunmodulánsok hatása a nem specifikus védekező reakciókra

Mikrobális immunstimulánsok (M, NDV és Pstr) Gf egerek pFN cc-ját emelték, hasonlóképpen hatott SPF egerekben a konvencionalizálás azaz a normális mikróbaflórával való találkozás (14). A gomba eredetű, szénhidráttartalmú Mannozym a thymus jelenlététől vagy hiányától, továbbá az egerek mikrobiológiai státusától függetlenül igen kifejezetten pFN cc-t emelő hatást mutatott (13). Megállapítottuk azt is, hogy a normális mikrobaflórából izolált, vagy mesterségesen előállított, a thymus jelenlétében celluláris immunválaszt serkentő anyagok a nem specifikus védelemben szerepet játszó pFN cc-ját thymustól függetlenül képesek növelni (13, 14).

Vizsgáltuk az immunmodulánsok léphypertrophiát okozó, valamint immunmoduláló hatásának és az állatok mikrobiológiai és immunológiai státusának összefüggését. Megállapítottuk, hogy a Bpert, a T és az M léphypertrophiát okozó hatása a mikrobiológiai státustól függetlenül érvényesül, és nem mutat egyenes összefüggést az immunstimuláló hatással, így a Bpert okozta léphypertrophia kifejezett immunszuppresszióval jár együtt. A Br, a CPZ és a TP-4 nem okoztak léphypertrophiát, de serkentették az immunválasz-képességet. Léphypertrophia thymus hiányában is kialakulhat, a celluláris immunválasz csak thymus jelenlétében stimulálható (4, 9, 10, 12, 19, 22).

Mikrobális és egyéb immunmodulánsok hatása a szervezet nem immunológiai reakcióira

Gyógyszerérzékenység (Gyé) vizsgálata

Irodalmi adatokból ismert, hogy a Gf egerek a Kv állatokhoz képest fokozott rezisztenciát mutatnak egyes tumorellenes szerekkel, így cyclophosphamiddal, mustárnitrogénnel, valamint gamma-sugárral szemben (15). Saját vizsgálatainkban egy, az alkilálók csoportjába tartozó – immunszuppressziót, valamint bélfalkárosodást okozó – lymphotrop cytostaticumot, a dianhydrodulcitot (DAD) és annak sztereoizomerjét, a dianhydrogalactitolt (DAG), továbbá a mély álmot kiváltó, dózisfüggően ugyancsak immunszuppressziót, valamint bélatoniát okozó chlorpromazint (CPZ), valamint más, immunszuppressziót okozó szert, így Pre-t és ALS-t alkalmaztunk.

LD50 érték meghatározáson alapuló vizsgálatainkban a DAD-tal, ill. a CPZ-nal szemben a Gf egerek kevésbé voltak érzékenyek, mint a konvencionálisak (15, 22).

Ezekkel az eredményekkel szemben Kv körülmények között a Gyé ellenkező irányú megváltozását, a DAD, a DAG, ill. a CPZ iránti érzékenység fokozódását észleltük: a) stresszhatásoknak kitett (18), b) Bpert-val kezelt (9), c) DAG-lal és CPZ-nal kombináltan kezelt egerekben (3), d) T-nel kezelt fiatal felnőtt egerekben (8), valamint e) fiziológiás thymusinvolutiós állapottal jellemezhető öreg egerekben (11), f) a Bpert és a T a Kv egerekhez hasonlóan Gf egerekben is, bár kisebb mértékben, de a DAD iránti érzékenység fokozódását eredményezte (9), g) nem észleltünk Gyé-változást Pre-nal és DAG-lal, illetve CPZ-nal ((18), továbbá ALS-val és DAG-lal illetve CPZ-nal (1) kombináltan kezelt egerekben.

A Gyé-ben észlelt különbség lehetséges okait vizsgálva megállapítottuk, hogy a Gyé változása nem mutatott egyenes összefüggést az aktuális immunválasz-képességgel: a) Gf állatban az ismert elégtelen immunfunkció fokozott gyógyszer-rezisztenciával (15, 22), b) Kv állatban a fiziológiásan kialakult (öregkor), vagy a beavatkozások (stressz, ill. Bpert-kezelés) (9, 18) következtében elégtelen immunfunkció fokozott Gyé-gel járt együtt, c) a T immunstimuláns hatás mellett (16), a Bpert immunszuppresszív hatás mellett (9) mind Kv, mind Gf egerekben fokozta a Gyé-t.

Az endotoxinhatás vizsgálata

A T-kezelés mind Gf, mind Kv egerekben fokozta a DAD iránti érzékenységet. A csak T-nel kezelt Gf állatok bélfalában hisztológiai vizsgálatokkal a DAD-tal kezelt Kv egerekre jellemző, endotoxin hatására utaló elváltozásokat (oedema, gyulladás, infiltráció) mutattunk ki. A T a Kv egerekben csak kismértékben, a Gf egerekben kifejezetten súlyosbította a DAD okozta bélfalelváltozásokat (8, 15).

A bakteriális transzlokáció (BT) vizsgálata

Irodalmi adatokból ismert, hogy egyes kóros állapotokban a normális bélflóra tagjai átjuthatnak a bélfalon, transzlokálódhatnak az egyébként steril belső szervekbe. Megvizsgáltuk tehát, hogy Kv körülmények között a gyógyszerérzékenység aktuális mértékének alakulásában játszhat-e szerepet a BT jelensége. A következő eredményeket kaptuk: a) fiatal felnőtt, ép normális mikrobaflórával rendelkező, ép immunrendszerü Kv egerekben a spontán BT előfordulási aránya 0–7% között volt (3, 7), b) fiziológiás thymusinvolutio állapotában levő öreg egerekben 13%-os spontán BT-t észleltük (7), c) stresszhatást követően mind fiatal, mind öreg egerekben a spontán BT-hez viszonyítva lényegesen magasabb mértékű BT alakult ki, mely a stresszhatás utáni 48. órában még kifejezettebbé vált (7), d) a DAD LD50-ével történt kezelést követően, az elhullások idejében 90–100%-os szerv pozitivitást, azaz BT-t figyeltünk meg. A kisebb, elhullást már nem okozó dózisokat, ill. krónikus kezeléseket követően is ki lehetett mutatni a BT-t (5, 6), e) ugyancsak igen magas, 70–90%-os mértékű BT-t, szerv pozitivitást észleltünk a CPZ LD50 értékét megközelítő, annál kisebb, ill. nagyobb dózisok alkalmazása után, ugyancsak az elhullások idejében. Ezek a dózisok immunszuppreszív hatásuk mellett bélatoniát, valamint 48 órás mély álmot váltottak ki (3, 22), f) nem észleltünk BT fokozódást ALS illetve Pre kezelést követően (2, 11).

Mindezek alapján alapján a Gf és Kv egerek között észlelt Gyé különbséget, ill. a Gf egerek fokozott gyógyszer-rezisztanciáját a következőképpen magyarázhatjuk:

– *Gf egerekben* a bélflóra hiányában a DAD, ill. a CPZ bélfalkárosító hatását nem súlyosbítja a BT jelensége, és a bélflóra hiányában elmarad a bélflórából származó endotoxin akut károsító hatása.

– *Kv körülmények* között kisfokú BT spontán fordulhat elő és a transzlokálódó baktériumokat a normális funkciójú immunrendszer eliminálja.

– *Immunszuppreszív állapotokban*, így öregkorban, vagy stresszhatást követően mind fiatal, mind öreg állapotban fokozódik a BT mértéke. DAD-kezelést követően a gyógyszerhatásra kialakuló BT hozzáadódhat a stresszhatást követő BT-hez, ill. az öregkori spontán BT-hez, továbbá érvényesülhet a normális bélflórából származó endotoxin akut károsító hatása is. A bélfalkárosodást okozó szerekkel történt kombinált kezelés esetén (DAD-CPZ, DAG-CPZ) a BT fokozódásával együtt fokozódik a szerekkel szembeni Gyé is. Mindez együtt vezet a Kv egereknek a Gf egerekhez képest fokozott gyógyszerérzékenységéhez. Amennyiben a kombinált kezelés

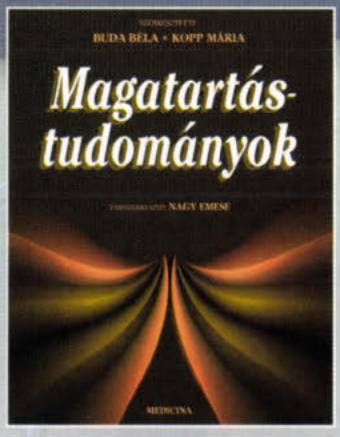
nem okozta a BT fokozódását (Pre-DAG, Pre-CPZ, ALS-DAG, ALS-CPZ), Gyé-fokozódás sem jön létre.

Köszönetnyilvánítás: A munka a TPB.M38, OTKA 1/32612, OTKA T 017052, OTKA T 02215 pályázatok támogatásaival készült.

IRODALOM: *1. Anderlik, P., Antmann, K., Bános, Zs.:* Effect of Antilymphocyte serum on bacterial translocation in mice. Acta Microbiol. Immunol. Hung.,1998, *45,* 257-261. – 2. *Anderlik, P., Antmann, K., Bános, Zs.:* Interaction of immunosuppressive drugs in mouse experiments with special regards to bacterial translocation. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 2001, *48,* 107-113. – 3. *Anderlik, P., Szeri, I., Antmann, K. és mtsa:* Interaction between immunomodulatory drugs in mice, with special regards to the changes of drug sensitivity and rate of the bacterial translocation. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1995, 42. – 4. *Anderlik, P., Bános, Zs., Szeri, I. és mtsa:* Effect of heat-inactivated Brucella suspensio on cellular immune response of conventional and germfree mice. Ann. Immunol. Hung., 1984, *24,* 145-151. – 5. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs.:* Bacterial translocation in Dianhydrodulcit-treated mice. Acta Microbiol. Hung., 1988, *35,* 49-54. – 6. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs.:* Bacterial Translocation in mice following immunosuppressive treatment. Gnotobiology and its applications. Proceedings of the IX th International Symposium on Gnotobiology 1987, Versailles, France. Fondation Marsel Meriex, Lyon, 1987, 385-387. old. – 7. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsa:* Bacterial translocation after cold stress in young and old mice. Acta Microbiol. Hung., 1990, *37,* 285-294. – 8. *Anderlik P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsai.:* Effect of an irradiated endotoxin prepatation on the sensitivity to a lymphotropic cytostatic agent in germfree and conventional mice. Acta Microbiol. Hung., 1983, *30,* 239-245. – 9. *Anderlik, P., Szeri, I, Bános, Zs. és mtsa:* Effect of Bordetella pertussis vaccine on the sensitivity to a lymphotropic agent in germfree mice. Acta Microbiol. Hung., 1983, 30, 31-35. – 10. *Anderlik P., Szeri I., Bános Zs. és mtsa:* Lymphocytás choriomeningitis (LCM) vírusfertőzés lefolyása immunmodulánsokkal előkezelt genetikusan thymushiányos (nude) és normál immunrendszerű egerekben. Acta Pharmaceutica Hung., 1992, *62,* 167-171. – 11. *Anderlik P., Szeri I., Bános Zs., és mtsa:* Öreg egerek fokozott érzékenysége lymphotrop cytostaticum iránt. Kísérletes Orvostudomány, 1979, *31,* 167-171. – 12. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsa:* Effect of Mannozym on the course of LCMV infection in mice with undeveloped and normal immune system. Acta Microbiol. Hung.,1992, *39,* 3-11. – 13. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsai:* Effect of Mannozym treatment on plasma fibronectin concentration in germfree and conventional mice. Acta Microbiol Hung., 1990, *37,* 295-299. – 14. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsai:* Effect of microorganisms and their substances on the plasma fibronectin in gnotobiotic mice. Microecology and Therapy, 1990, *20,* 395-398. – 15. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsai:* Higher resistance of germfree mice to Dianhydrodulcitol, a lymphotropic cytostatic agent. Acta Microbiol. Acad. Sci Hung., 1982, *29,* 33-40. – 16. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsai:* Immunomodulatory effect of Chlorpromazine (CPZ) on the cellular immune response of lymphocytic choriomeningitis (LCM) virus infection in germfree (Gf) and conventional (Cv) mice. Allergologie (Kongressausgabe), 1989, *12,* 156. – 17. *Anderlik, P., Szeri, I., Bános, Zs. és mtsai:* Influence of the thymus and the normal microflora on the plasma fibronectin concentration in mice. Acta Microbiol. Hung., 1993, *40,* 159-164. – 18. *Anderlik P., Szeri I., Cseh K.:* Egerek lymphotrop cytostaticum iránti érzékenységének befolyásolása stress-hatásokkal. Kísérletes Orvostudomány, 1977, *29,* 293-297. – 19. *Bános, Zs., Anderlik, P., Szeri, I. és mtsai:* Bacterial modulation of the cellular immune response in mice II. Stimulation by endotoxin of the reduced cellular immune response in aged mice. Acta Microbiol. Hung., 1983, *30,* 233-237. – 20. *Budavári, L, Anderlik, P., Bános, Zs. és mtsai:* Inflammatory reaction in germfree mice. Acta Microbiol. Hung., 1985, *32,* 215-220. – 21. *Cseh, K., Anderlik, P., Szeri, I. és mtsai:* Plasma fibronectin concentration in germfree and conventional mice of various age. Acta Microbiol. Hung., 1989, *36,* 3-6. – 22. *Szeri, I., Anderlik, P., Bános, Zs. és mtsa:* Effect of chlorpromazine (CPZ) on ther course of LCM virus infection in mice with developed and undeveloped immune system. Acta Microbiol. Hung., 1990, *37,* 171-178.

(Anderlik Piroska dr., *Budapest,* Nagyvárad tér 4. 1089)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Magatartástudományok

Szerkesztette: Buda Béla • Kopp Mária

A magatartástudományok mindinkább szerepet játszanak az elme-egészségügyi ellátásban, de az orvoslásban és az egészségügyben általában is, főleg a megelőzés és az egészségmegőrzés területén. Egészséglélektan, magatartásorvoslás, pszichoimmunológia, orvosi szociológia és antropológia, kommunikációelmélet, pszichofiziológia és több más új diszciplína jelenlegi állásának összefoglalása mellett a kötet áttekinti a különféle alkalmazási területeket. A mű interdiszciplináris munka, hiszen a biológiai alapoktól kezdve a lélektanon át a társadalomtudományokig és az etikáig sorra veszi a magatartástudományok minden területét.

Formátum: 200 x 253 mm
Terjedelem: 800 oldal
Bolti ár: 5200 Ft

MEDICINA

Congenitalis haemolyticus anaemia és akut lymphoblastos leukaemia társulása: esetismertetés

Magyarosy Edina dr., Marosi Anikó dr. és Apjok Enikő dr.
Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház, Budapest (osztályvezető főorvos: Smrcz Ervin dr.)

A szerzők, korábban congenitalis haemolyticus anaemia (sphaerocytosis) miatt gondozott 13 éves lány esetét ismertetik, akinél akut lymphoid leukaemiát diagnosztizáltak. Az IDH-ALL 91 protokoll alacsony malignitású ága szerinti cytostaticus terápiát alkalmazták. A fenntartó kezelés során a congenitalis haemolyticus anaemia aplasticus krízisének megfelelő csontvelőképet találtak, amelynek hátterében Parvovírus B19-fertőzés állt. A kemoterápiát 1995 szeptemberében befejezték, a beteg azóta is teljes hematológiai remisszióban van. 2000 januárjában ismételten hyperbilirubinaemia alakult ki, amit a ductus choledoctust elzáró kő okozott. Az icterus spontán rendeződését követően splenectomiát és cholecystectomiát végeztek. A szerzők ismertetik a congenitalis haemolyticus anaemiák legggyakoribb szövődményeit (aplasticus krízis, haemolyticus krízis, cholelithiasis). A szerzők nem találtak irodalmi adatokat a congenitalis haemolyticus anaemia és akut lymphoblastos leukaemia együttes előfordulására.

Kulcsszavak: congenitalis haemolyticus anaemia, akut lymphoblastos leukaemia

Acute lymphoblastic leukaemia in a patient with a history of congenital hemolytic anemia: case report. The authors present a case of a 13-year-old girl with a history of congenital hemolytic anemia (spherocytosis) who developed acute lymphoblastic leukaemia. She received treatment according to the ALL-BFM 91 protocol standard risk group. During maintainance therapy an aplastic crisis caused by Parvovirus B 19 infection had developed. Chemotherapy was stopped in September 1999, and the patient remained in complete remission. In January, 2000 the patient presented with jaundice, caused by a stone in the ductus choledochus. Cholecystectomy and splenectomy were performed, and the girl became symptomfree. The authors review the most frequent complications of congenital hemolytic anemias (aplastic crisis, haemolytic crisis and cholelithiasis). The occurrence of acute lymphoblastic leukaemia in a patient with congenital hemolytic anemia has not been previously reported.

Key words: congenital hemolytic anemia, acute lymphoblastic leukaemia

Esetismertetés

Az egészségesen fejlődő gyermek először öt éves korában jelent meg vizsgálaton kórházunk hematológiai ambulanciáján. A szülők kb. 4 héttel korábban vették észre, hogy időnként besárgul a gyermek szeme, ezért a háziorvos a Fővárosi Szent László Kórház ambulanciájára utalta a gyermeket hepatitis gyanújával. Az ott készült vizsgálatok során anaemiásnak találták, ezért ambulanciánkra küldték.

Az anaemiás leánynál fizikális vizsgálattal hepatosplenomegaliát észleltünk. A vérkép és egyéb laboratóriumi vizsgálatokkal congenitalis haemolyticus anaemiát, microsphaerocytosist diagnosztizáltunk. Ezt követően rendszeresen ellenőriztük hematológiai ambulanciánkon, jelentős anaemia miatt több alkalommal kapott transzfúziót. Életkora miatt a splenectomiát a diagnózist követő 1 év múlva terveztük.

A gyermek 7 hónap múlva anaemia miatt ismét felvételre került osztályunkra. Reticulocytaszáma alacsony volt, ezért aplasticus krízisre gondolva csontvelő-vizsgálatot végeztünk. Ennek alapján akut lymphoid leukaemiát diagnosztizáltunk: ALL/L_1 (prae-B-sejtes CALLA pozitív). Kromoszómaeltérés nem volt. Kezelését a IDH-ALL 91-es protokoll alacsony malignitású ága szerint kezdtük el. A periférián blastot nem láttunk, ezért a prednisolon-válasz nem volt megítélhető. A 33. napon a csontvelő-vizsgálat remissziós képet mutatott. Az intenzív kezelés (indukció, konszolidáció) problémamentesen zajlott.

A fenntartó kezelés során magas láz kíséretében pancytopenia alakult ki. Bár a perifériás vérképben erre utaló eltérést nem észleltünk, az ALL-recidíva kizárására csontvelővizsgálatot végeztünk. Ennek alapján a malignus betegség recidívája kizárható volt, a csontvelői kép congenitalis haemolyticus anaemia aplasticus krízisének felelt meg, melynek kiváltó okaként Parvovírus B19-fertőzés igazolódott.

Az akut lymphoid leukaemia kétéves cytostaticus kezelését 1995 szeptemberében befejeztük, a csontvelővizsgálat ekkor teljes hematológiai remissziót mutatott. A leány azóta is remisszióban van. A congenitalis haemolyticus anaemia miatt ismételten transzfúziókra szorult, amelyek gyakorisága az évek elteltével egyre csökkent.

Rövidítések: ALL/L1 = akut lymphoid leukaemia L1 morfológiai altípus; CALLA = common acute lymphoblastos leukaemia antigén; IDH-ALL 91 = akut lymphoid leukaemia kezelési protokoll címe (olasz-holland-magyar munkacsoport rövidítéséből); RES = reticuloendothelialis rendszer

2000 januárjában icterus miatt vettük fel ismét osztályunkra. A nagyfokú hepatosplenomegálián kívül a ductus choledoctusban és az epehólyagban több követ mutattunk ki. Sárgasága fokozatosan oldódott, és az akut szak lezárását követően Pneumococcus-védőoltás után splenectomia és cholecystectomia történt. A műtétkor a choledochusban már nem volt epekő. A gyermek gyógyultan távozott osztályunkról.

Megbeszélés

A congenitalis haemolyticus anaemiák közül a microsphaerocytosist a vörösvérsejtmembrán defectusa okozza. Autoszomális dominans, ritkábban autoszomális recesszív öröklődésű, de a betegség új mutáció eredménye is lehet.

A vörösvérsejtmembrán fő alkotóeleme a spektrin, amelynek mennyiségi és minőségi rendellenessége sphaerocytosist okoz. Emellett a poliakrilamid gélelektroforézissel szétválasztható membránfehérjék közül még a 3-as sáv (aniontranszport csatorna) 4,2 sáv (pallidin) és a 2,1-es sáv (ankyrin) rendellenességét is leírták (1–3, 5–8).

A hibás citoskeleton nem ad elég támaszt a membrán kettős lipidrétegének, így a lépben és a RES más részein történő áthaladásuk során a vörösvértestek elvesztik membránjuk egy részét, a felület/térfogat arány csökken. Megváltozik a membrán permeabilitása is, a Na^+-ionnal szembeni átjárhatósága megnő, ami membránvesztést okoz.

A congenitalis haemolyticus anaemia (microsphaerocytosis) legfontosabb szövődményei az aplasticus krízis, haemolyticus krízis és a cholelithiasis.

Az aplasticus krízis a csontvelői erythroid prekurzorok kifejezett csökkenésével, a vérképben alacsony hemoglobin-értékkel és reticulocytaszámmal jár. A súlyos, életveszélyes anaemia gyorsan alakul ki, ugyanis míg az egészséges csontvelő szükség esetén működését többszörösére képes fokozni, addig aplasticus krízisben a csontvelő nem képes pótolni az elpusztult vörösvértesteket.

Aplasticus krízist válthat ki a human Parvovírus B19-infekció. A vírus egyszálú DNS-vírus, a Parvoviridae családba tartozik. Legtöbbször cseppfertőzéssel terjed, de transzfúzióval átvitt eset is ismert (4). A csontvelői erythroid prekurzor sejtekben replikálódik, és gátolja az erythropoesist.

A haemolyticus krízist legtöbbször infekció vagy fizikai megerőltetés váltja ki, a haemolysist a vörösvérsejt membránvesztése, a sejtek korai öregedése és destrukciója okozza.

A congenitalis haemolyticus anaemia fő klinikai tünetei az anaemia, icterus, splenomegalia, a vörösvértestek csökkent ozmotikus rezisztenciája, a fokozott reticulocytaszám és a jellegzetes sphaerocyták jelenléte a vérkenetben. Hosszan tartó fennállás esetén cholelithiasis alakulhat ki. A beteg gyermekek testi fejlődése lassúbb, a pubertás késik.

A klinikai gyógyulás a splenectomiától várható. A splenectomia elvégzése az anaemia mértékétől, az aplasticus és haemolyticus krízis gyakoriságától, a beteg transzfúziós igényétől, a cholelithiasis megjelenésétől függ. A splenectomiával együtt cholecystectomiát is célszerű végezni, így az epehólyagkövek kialakulása megakadályozható.

A leukaemiás sejtpopulációt valószínűleg egy őssejt vagy progenitor őssejt transzformálódása és klonális proliferációja okozza, a sejtosztódást és sejtpusztulást szabályozó genetikai mechanizmus zavara miatt. Az akut leukaemiás blastsejtek nem képesek differenciálódásra, további osztódásra azonban igen. A szabályozás többlépcsős zavarának kialakulásában számos genetikai és környezeti tényező játszhat szerepet, mint az ionizáló sugárzás, kemikáliák, drogok, vírusok, immunológiai elváltozások és genetikai tényezők. Igy a Down-szindróma 1:95, a Bloom-szindróma 1:8, a Fanconi-anaemia 1:12 gyakorisággal társul leukaemiával. A leukaemiák incidenciája 1:25 000 (0–14 év között), 2–4 év között a leggyakoribb. A gyermekkori malignus betegségek 25–30%-át teszi ki.

Esetünkben a két megbetegedés társulása valószínűleg véletlenszerű. Nem tudtunk oki tényezőt kimutatni a két betegség között, és erre a nemzetközi irodalomban sem találtunk adatokat.

Szerencsés körülménynek tartjuk, hogy a congenitalis haemolyticus anaemia klinikai gyógyulásához szükséges splenectomia az akut lymphoid leukaemia cytostaticus kezelésének befejezését követően történt. Ellenkező esetben a fokozott infekcióveszély a megfelelő védőoltások birtokában is nagy problémát okozott volna a kezelés során.

IRODALOM: 1. *Agre, P, Casella, J. E., Zinkhman, W. H. és mtsai:* Partial deficiency of erythrocyte spectrin in hereditary spherocytosis. Nature 1985, *314,* 380-383. – 2. *Cohen, C. M., Dotimas, E., Korsgren, C.:* Human erythrocyte membrane protein band 4.2 (Pallidin). Semin. Hematol. 1993, *30,* 119-137. – 3. *Gallaghe1, P. G., Forget, B. G.:* Hematologically important mutations: spectrin and ankyrin variants in hereditary spherocytosis. Blood, 1998, *15,* 539-543. – 4. *Jordan, J., Tiangco, B., Kiss, J. és mtsa:* Human Parvoviros B19. Prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. Vox. Sang., 1998, *75,* 97-102. – 5. *Palek, J., Jarolim, P.:* Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. Semin. Hematol. 1993, *30,* 249-283. – 6. Palek, J., Sahr, K. E.: Mutations of the red blood cell membrane proteins from clinical evaluation of the underlaying genetic defect. Blood, 1992, *80,* 308-330. – 7. *Stavvides, P., Shalev, O., John, K. M. és mtsa:* Combined spectrin and ankyrin deficiency is common in autosomal dominant hereditary spherocytosis. Blood, 1993, *82,* 2953-2960. – 8. *Tannel, M. J. A.:* Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1). Semin. Hematol., 1993, *30,* 43-57.

(Magyarosy Edina dr., *Budapest,* Üllői út 86. 1089)

„A természet a legparányibb részeiben a legnagyobb!"

Carl von Linné

Alkohológia

Alkoholfogyasztás és hepatitis C-vírus-fertőzés okozta májbetegségek: társulás, összeadódás vagy hatványozódás? Alscher, D. M. és Bode, J. Chr. (Abteilung Innere Medizin IV., Zentrum für Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Auerbachstrasse 110, 70376 Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 117-122.

Miként Európa számos országában, úgy Németországban is a krónikus alkoholabusus a krónikus májbetegségek leggyakoribb okozója. A 90-es évek kezdetétől szűrővizsgálatokra alkalmazott „első generációs" vírusszerológiai módszerek eredményei alapján a kiváltó tényezők sorrendben második helyén a krónikus HCV-fertőzés állt. Az utóbbi években e két etiológiai tényező együttes jelenléte került a kutatások előterébe. Vajon társulásról beszélhetünk-e csupán, vagy a két tényező együttható révén befolyásolja a májbetegség lefolyását, ill. prognózisát? Az idevonatkozó irodalom áttekintése nyomán a levonható következtetéseket összegzik közleményükben.

Azok az első prevalenciaadatok, melyek az anti-HCV jelenlétét alkoholabususban igen, ám manifeszt májbetegségben nem szenvedő lakosok szérumában kimutatták, Közép- és Dél-Európában, de az USA-ban is 2–5%-os fertőzöttségre engedtek következtetni. „Alkoholisták" körében – amennyiben a vizsgáltak körét bizonyos „rizikószemélyektől" (iv. droghasználóktól, korábban transzfúzióban részesültektől, homoszexuálisoktól stb.) megtisztították – az első generációs anti-HCV-tesztekkel a fertőzöttséget 3% alattinak találták. Folytonosan lerészegedő városi lakosságmintában az USA-ban 10,3%-os, egy lengyelországi alkoholgondozó betegei körében pedig 24%-os anti-HCV pozitivitást is észleltek. Utóbb több európai országból és az USA-ból azt alátámasztó vizsgálati eredmények láttak napvilágot, hogy az alkoholos májbetegség különböző stádiumaiban, annak előrehaladtával, az anti-HCV pozitivitás egyre növekszik; májzsugorstádiumban a 40%-ot is túllépi.

A következő összefoglaló adatok már az anti-HCV-tesztek második generációjával a HCV-RNS PCR-technikával történő kimutatása útján kerültek begyűjtésre. *[Ref.: A technika részleteit is fontos kiegészítő információkat illetően utalunk Sárvári E. és mtsai: Hepatitis C-vírus- (HCV)-RNS kvalitatív és kvantitatív kimutatása PCR technikával. Orv. Hetil. 2001, 142, 939-942., ill.* Gervain, J. és mtsai: *A magyarországi krónikus C vírushepatitises betegek vírustípus és -szubtípus-meghatározása. Orv. Hetil., 2001,* 142, *1315-1319. oldalain megjelent közleményeiben leírtakra.]*

A különböző lakosságcsoportokban e technika segítségével kapott prevalenciaértékek a korábbi technikával találtnál jóval gyakoribb HCV-fertőzöttségről tanúskodnak. Így például rendszeres alkoholfogyasztók körében a HCV-RNS pozitivitás 30–50%-osnak, alkoholos májbetegségben szenvedők körében pedig 80-100%-osnak mutatkozott. A HCV-genotípus meghatározására is kiterjedt USA-beli esetkontroll-tanulmányból arra nézve is napvilágot látott adat, hogy akár szerepelt az előzményben alkoholbusus, akár nem, jellemzően a HCV 1. típusa (66% versus 77,4%) okozta a fertőzést.

A kutatások eredményeként megállapítást nyert, hogy a rendszeres alkoholfogyasztóknak az alkohollal nem visszaélőkhöz viszonyított lényegesen magasabb HCV-fertőzöttségét alapvetően 3 tényező, úgymint 1. a kockázati tényezők (iv. droghasználat, szexuális promiszkuitás, tetoválás, vértranszfúziók – sérülések, ill. gastrointestinalis vérzések kapcsán – stb.) fokozottabb érvényesülése, 2. a HCV-replikációra gyakorolt hatás (a növekvő alkoholfogyasztás függvényében nő a vírustiter, ill. a HCV-RNS-koncentráció) és 3. a HCV-elimináció módosulása magyarázza. Vice versa: ha a korábban alkoholizáló (és HCV-fertőzött!) egyén felfüggeszti alkoholfogyasztását, az a víruskoncentráció csökkenéséhez vezet a szérumban.

A kutatások eredményeinek tükrében új megvilágítást nyertek az alkoholos májbetegségek is. Közülük a figyelem előterébe az alkoholhepatitis került, mely – morfológiai és klinikai képét is tekintve – jellemzően krónikus C-típusú vírushepatitis. (Kiváltképp fogékonyak iránta a távolkeletiek: a japánok érintettsége a legfeltűnőbb, akik körében viszonylag szerény mértékű alkoholfogyasztás talaján alakul ki.)

A 90-es évek elejétől tanulmányok sora vette górcső alá a kérdést, vajon hogyan befolyásolja az alkoholfogyasztás a krónikus HCV- (amellett HBV-) fertőzés lefolyását és prognózisát, ill. a krónikus HCV-fertőzöttség a klasszikus alkoholos májbetegségek lefolyását és kimenetelét. Elsőként egy olasz tanulmány eredményei arra engedtek következtetni, hogy a napi 50 g-ot meg nem haladó tisztaszeszfogyasztás a HCV-fertőzött egyén „relatív cirrhosisrizikóját", ill. magának a C-vírushepatitisnek a lefolyását szignifikánsan nem befolyásolja, ergo: a két etiopatogenetikai tényező egymásra hatása ilyen alkoholdózis mellett legfeljebb „additív"; ezt meghaladó mértékűvé válik azonban az együtthatás, ha a rendszeres alkoholfogyasztás 100 g/die fölötti. Utóbb (15 tanulmány metaanalíziséből) olyan következtetések voltak leszűrhetők, hogy már viszonylag kismértékű, 25 g/die alkoholfogyasztás legalább 50%-kal növeli meg a HCV-fertőzött egyén progresszív, krónikus májbetegség iránti kockázatát. Ami a lényeg: a HCV-fertőzés lefolyását – progrediálását, ill. prognózisát – alapvetően a fogyasztott alkoholmennyiség mértéke szabja meg.

A mechanizmus, mely magyarázatát adná, hogy az akár a korábban a Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS) által megjelölt – férfiak esetében 40–50 g/die, nők esetében 30 g/die fölött – „kockázatos ivás"-szintet nem meghaladó, ill. azt el nem érő, azaz a mértékletes ivás is kedvezőtlenül befolyásolja a krónikus HCV-fertőzés lefolyását, következésképpen a májbetegség prognózisát, máig nem tisztázott. Feltehető, hogy a rendszeres alkoholfogyasztás a celluláris immunrendszer defektusához, általa az antivirális immunválasz gátoltságához vezet. E feltételezés közvetett bizonyítékaként értékelendő, hogy a krónikus HCV-fertőzöttség esetében alkalmazott interferonterápia hatásfokát erősen rontja az italozás.

Máig adatok sora támasztja alá, hogy a krónikus HCV-infekció megnöveli a hepatocellularis carcinoma (HCC) kockázatát (különösen, ha a progresszív májbetegség már a zsugorstádiumig jutott). Az ez irányú kockázatot külön és önmagukban az alkohol által indukált májbetegségek is növelik (még ha önmagában az alkohol carcinogen hatása nem is bizonyított. *[Ref.: Az alkoholt az irodalomban co-carcinogenként tartják számon.]* A két tényező – az alkohol és a HCV – tartós és együttes jelenléte kumulatív módon növeli meg a HCC kifejlődésének kockázatát, amint ezt egy japán tanulmány bizonyítja. Akár az alkohol potenciálja a HCV-hatást, akár az (eredendően) alkoholos májzsugort tetézi a HCV-fertőzés hatása, az eredmény ugyanaz. Végül, esetkontroll-tanulmány eredményeiből az is leszűrhető, hogy a HCV szubtípusai közül az 1b az, amely a HCC kialakulásának legnagyobb veszélyét hordozza. *[Ref.: Az a szubtípus, mellyel „...a magyarországi betegek 90%-a ... fertőződött" – ahogyan az* Gervain, J. és mtsai *fentebb hivatkozott közleményéből kiviláglik.]*

[Ref.: A közlemény kétségkívül „orvostovábbképző" jelentőségű – ez indokolja a referátum szokásosnál nagyobb terjedelmét. Gondolatokat ébresztő például a tekintetben, hogy mérlegre tegyük a mérsékelt alkoholfogyasztásról (mint kockázatnövelő tényezőről) itt olvasottakat – a másik serpenyőbe annak „cardioprotectiv" (és összhalálozást csökkentő!) hatásáról az utóbbi években nemritkán olvasottakat téve!]

Péter Árpád dr.

Máj- és epeúti betegségek

Autoimmun hepatitis: klinikai kihívások. Manns, MP., Strassburg, CP. (Department of Gastroenterology, Hannover Medical School, Neuberg St 1, 30625, Hannover, Németország): Gastroenterology 2001, *120*, 1502-1517.

A tanulmány kitűnő összefoglalását adja az autoimmun hepatitis (AIH) aktuális kérdéseinek, a definíciótól, a diagnosztikán és az immunszerológián át a kezelésig.

Az AIH nem homogén betegségentitás, szerológiailag és genetikailag is elkülönülő altípusok alkotják. A diagnózisban az aktív (replikációval járó) vírusinfekció kizárása alapvető kritérium. Fontos a differenciálás a primer biliaris cirrhosistól (PBC), a primer sclerotizáló cholangitistől (PSC) és a genetikai májbetegségektől (haemochromatosis, Wilson-kór, alfa$_1$-antitripszin-hiány).

A prognózis a gyulladásos aktivitástól függ, jelentős aktivitás esetén 5 éven belül a betegek 82%-ában kialakul a cirrhosis, ha a mérsékelt az aktivitás, ez az arány 17%. Cirrhosis esetén az öt éves túlélés 58%.

Az autoantitestek alapján történő osztályozás – az AIH 1-es, 2-es és 3-as típusának megkülönböztése – már közismert. Kevésbé ismert az egyes antitestekkel reagáló (nem májspecifikus!) autoantigének pontos természete.

Az antinukleáris antitestek (ANA) DNS-sel, centromerrel, ribonukleoproteinnel, cyclin A-val, a simaizomellenes antitestek (SMA) aktinnal, tropomiozinnal, troponinnal reagálnak (1-es típusú AIH-ben). A máj-vese microsomalis antitestnek (LKM1) megfelelő antigén a P4502D6 microsomalis enzimprotein (AIH 2-es típusban), a szolubilis májantigén (SLA) pedig leginkább az ún. UGA-represszor t-RNSA asszociált protein (AIH 3-as típusban és AIH 1-es típusban is előfordul anti-SLA). Antimicrosoma antitestek P450 1A2 ellen az autoimmun polyglandularis syndromával társuló hepatitisben fordulnak elő. Az aszilaloglikoprotein receptor (ASGPr) elleni antitest nem specifikus AIH-re, de a máj elleni autoimmunitás, a gyulladásos aktivitás jelzője. AIH-ben a neutrophil citoplazma elleni antitest (pANCA) nem reagál mieloperoxidázzal.

A genetikai tényezők a kórfolyamat progresszióját befolyásolják, az AIH poligén természetű betegség.

Az AIH és HCV-hepatitis társulása ritka, de a szubklinikai AIH manifesztálódhat HCV-infekció interferonkezelése folyamán. (Ilyenkor a hepatitis fellángolása, súlyosbodása, extrém GPT-emelkedés észlelhető!) Magas vírusreplikációval járó krónikus C-hepatitisben (autoantitestek ellenére) az antiviralis terápia elkezdhető, de ilyenkor rendkívül szoros kontroll szükséges. *[Ref.: korábban mások magas titerű (1:320) ANA, SMA esetén inkább corticosteroiddal ajánlották kezdeni a kezelést HCV-infekcióban is.]*

Terápia. Az enyhe aktivitású, fibrosis nélküli folyamatokban a progresszió igen lassú, a kezelés individuális, általában nem szükséges az immunszuppresszió. Jelentős aktivitási jelek (a normálérték 5-szörösét meghaladó) GPT, magas (a normálérték 2-szeresét meghaladó) gamma-globulin és bridging necrosisok) esetén prednisolon monoterápia (60 mg/nap kezdő dózissal), ha rövid tartamú kezelés tervezett (terhesség vagy cytopenia esetén). Kombinált prednisolon (30 mg/nap) + 2 mg/kg azathioprin hosszan tartó kezelés indokolt idősek, osteoporosisban, obesitasban, diabetesben, hypertoniában szenvedők számára.

A cél a komplett biokémiai és hisztológiai remisszió, amihez általában (fokozatosan csökkenő dózisokkal) másfél–két év kezelés szükséges (17%-ban lehet elérni gyógyulást).

Alternatív immunszuppresszív szerek: ciclosporin, tacrolymus, cyclophosphamid (!), mycophenolat mofetil. Prednisolon helyett új lehetőség a budesonid, előnye, hogy a májban jelentős „first pass" metabolizmusa van.

Cholestasisban az ursodeoxycholsav is javasolható. Fontos az osteoporosis elleni védelem (női hormon szubsztitúció, D-vitamin, fizikai aktivitás).

Ha az AIH betegben négyéves időtartamú immunszuppresszív kezelés hatására sem jön létre remisszió, a cirrhosis kockázata nagy, a májtranszplantációs várólistára vétel megfontolandó.

Pár Alajos dr.

Hepatitis C-vírus-infekció. Lauer, G. M., Walker, B. D. (Massachusets General Hospital East 149 13-th St., Charleston, MA, USA): N. Engl. J. Med. 2001, *345*, 41-52.

A terjedelmes összefoglaló referátum up-to-date áttekintést ad a hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés epidemiológiájáról, patogeneziséről, klinikai jellegzetességeiről, a diagnózis és a terápia lehetőségeiről.

A HCV-infekció pandemiának tekinthető, világszerte ötször gyakoribb az előfordulása mint a HIV-fertőzésé. A prevalencia azonban változó földrajzi regiónként, Egyiptomban a népesség 6–28%-a (átlagban 22%-a) HCV-pozitív a schistosoma elleni parenteralis terápia következtében. A vírus a nyálban is jelen van, de ez az átvitelben nem játszik jelentős szerepet. Nosocomialis fertőzésre példa a betegről-betegre terjedés például colonoscopia vagy dialízis során. A véradók szűrése óta (1990–1992) a transzfúzióval való fertőződés drámaian csökkent (az USA-ban 1:130 000 egység vér a kockázat). A donorok anti-HCV szűrése kapcsán az „ablakperiódus" 12 hét (a fertőzéstől az anti-HCV megjelenéséig terjedő időtartam), a vérminták HCV-RNS-re történő szűrésével ez az „ablakperiódus"

3 hétre lenne csökkenthető. A véletlen tűszúrásos baleset esetén 3% a fertőződés kockázata.

A patogenezist illetően a HCV természetes célsejtjei a hepatocyták és a lymphocyták, a vírus E2 felszíni proteinjével kötődik a célsejtek CD81 receptorához. A HCV a hepatocyták 50%-át megfertőzi. Az akut fertőzést 74–86%-ban követi krónikus viraemia. Érdekes a genotípusok földrajzi megoszlása: USA-ban és Nyugat-Európában a HCV1a,b a vezető genotípus (ezután a 2–3 következik), Egyiptomban a HCV4, Dél-Afrikában a HCV5, Délkelet-Ázsiában a HCV6 dominál.

A víruseliminációban a $CD4^+$ T-sejtek és a cytotoxikus T-sejtek szerepe döntő. Az immunreakció során a képződő citokinek gyulladást keltenek, de az immunválasz általában nem elég a fertőzés leküzdéséhez. Ha krónikussá vált az infekció, a spontán víruselimináció már ritkán fordul elő. A májbetegség progressziója lassú, amit meggyorsít viszont az alkohol, továbbá a HBV- és a HIV-koinfekció. A fertőzöttek 1/3-ában gyakorlatilag nincs progresszió, 1/3 részében azonban 20 év alatt súlyos májbetegség a következmény. Extrahepaticus manifesztációk, elsősorban cryoglobulinaemia az esetek felében jelentkeznek, de súlyos vasculitis csak 10-15%-ban észlelhető.

Európában a HIV pozitív egyének 33%-ában fordul elő HCV-koinfekció, az iv. kábítószeresek között ez az arány 75%. A hepatitis A-vírus- (HAV-) szuperinfekció fulmináns májelégtelenséget okozhat, ami hangsúlyozza a HCV-fertőzöttek HAV elleni vakcinációjának fontosságát.

A diagnosztikus tesztek közül az anti-HCV kimutatására szolgáló 3. generációs ELISA-készletek már legalább négy rekombináns vírusproteint tartalmaznak, és a HCV-fertőzéstől számított 4–10 hét múlva adnak pozitív reakciót. „Álnegatív" lehet a próba HIV pozitív és egyéb immundeficiens betegekben (antitesthiányban), vesebetegekben, cryoglobulinaemiában. A rekombináns immunoblot (RIBA) alkalmazásával történő megerősítést egyre inkább kiszorítja a HCV-RNS kimutatása polimeráz láncreakcióval (PCR) vagy egyéb molekuláris biológiai módszerrel. A HCV-RNS nem stabil: a vérvétel után 3 órán belül le kell fagyasztani a szérumot. Ma a kvalitatív HCV-RNS-próbák érzékenységének alsó határa általában 100 kópia/ml. A kvantitatív méréseknél probléma a különböző módszerek összehasonlítása, ezért a longitudinális vizsgálatokhoz célszerű végig azonos eljárást használni.

A krónikus C-hepatitis diagnózisához a szövettani vizsgálat is követelmény, márcsak egyéb májbetegségek kizárása szempontjából is.

Kezelés: Akut C-hepatitis antiviralis terápiája kontrollált klinikai vizsgálat keretén belül szóba jöhet. Krónikus C-hepatitisben csak kóros transzamináz és hisztológiailag aktív kórfolyamat esetén indokolt a kezelés. Kompenzált cirrhosisban is lehetséges a terápia, de főként kontrollált vizsgálatok keretén belül. Csak a ribavirinnel kombinált interferon- (IFN-) kezelésnek van létjogosultsága (ha nem kontraindikált a ribavirin). Ha a kombinált kezelés 24. hete után a beteg HCV-pozitív maradt, a terápia folytatásának nincs értelme. Ha a HCV-negatívvá vált, a HCV1b genotípus esetén a kezelés 12 hónapig folytatandó, csak a HCV2,3 genotípus esetén elégséges a 6 hónapos időtartamú terápia. A pegylált IFN-ből heti egy injekció elegendő, ezt testtömegtől függően ajánlott dozírozni.

HCV-cirrhosisos betegek májtranszplantációjának prognózisa nem tér el az egyéb okból végzett transzplantációkétól.

HIV-koinfekcióban lehetőség szerint először a HCV-infekció kezelését kell szorgalmazni, még a nagyon aktív antiretroviralis terápiát megelőzően.

A közeljövőben nincs esély a HCV-vakcina megjelenésére, ezért az újabb, hatékonyabb terápiás eljárások kutatása is aktuális, beleértve a proteáz- és polymerázgátlókat vagy a citokineket, mint például az IL-10.

Pár Alajos dr.

A „lymphoid máj": az autoimmun károsodáshoz vezető utak. Kita, H., Mackay, I. R., Van De Water, J. és mtsa (School of Medicine, University of California, Davis, Ca 95616, USA): Gastroenterology 2001, *120*, 1485-1501.

[Ref.: az összefoglaló tanulmány szerzői között másodikként szerepel az az Mackay, *aki 50 évvel ezelőtt megalkotta az autoimmun hepatitis koncepciót, és aki a nemzetközi hepatológiai kongresszusokon fiatalos aktivitással vesz részt a vitákban napjainkban is.]*

Kiindulópontként a máj autoimmun természetű károsodásaival kapcsolatban két kérdés vetődik fel: 1. miként következhet be az öntolerancia elvesztése, ami autoimmunitáshoz vezet és 2. az immunrendszer milyen eszközökkel támadja meg a célszöveteket.

Az autoimmun májbetegségek kialakulása szempontjából alapvetően immunológiai aktivitású sejtpopulációk a májban a lymphoid sejtek, a járulékos (accessoricus) és Kupffer-sejtek, valamint a biliaris epithelium.

A máj lymphocytái a portalis tractusban dominálóan $CD3^+$ sejtek, $CD3^+CD56^-$ valamint $CD3^-CD56^+$ NK-sejtek, $CD3^-CD56^+$ és $CD3^+CD56^-$ cytotoxicus sejtek. A $CD3^+CD4^-CD8^-$ (kettős negatív) T-sejtek a thymuson kívül fejlődnek, és autoreaktív sejteknek tekinthetőik. A γ/δ T-sejtek aránya megnő autoimmun hepatitisben (AIH) mind a vérben, mind a portalis tractusban, ezek is részt vesznek az immunmediált károsodásban vagy a regulátorfunkciókban.

A járulékos (accessoricus) sejtek között elsőként a sinusoidok endotheliuma említhető. Az endothelsejtek különböző adhéziós molekulákat expresszálnak (CD54 = ICAM1, CD102 = ICAM2, CD58 = LFA-3), transzformáló növekedési faktort, TGFb-t és plazminogén aktivátor inhibitort is képeznek. A CD54 szelektív módon köti a CD8+ T-sejteket. Ugyanakkor a sinusoidalis endothelsejtek B7.2 molekulát is hordoznak, és antigénprezentáló sejtként (APC) is funkcionálnak.

A subendothelialisan elhelyezkedő stellatumsejtek a kollagénszintézis fő helyét jelentik, monocytákat toborzó kemoattraktáns proteint (MCP-1) is termelnek.

A Kupfer-sejtek mobilis macrophagok, az endotoxint endoytosissal közömbösítik, jelentős a phagocytafunkciójuk, a tumor- necrosis faktor (TNF) és IL-6 szekréciójuk.

A biliaris epithelsejtek (BEC) a májsejteknek csak 3–5%-át képezik, de ezek termelik az epefolyadék 40%-át. Az epének fontos funkciója az immunglobulinok bélbe juttatása. Az epeúti sejtek professzionális APC-k, adhéziós molekulákat expresszálnak, valamint kemokineket szekretálnak, mindez elősegíti a T-sejtek toborzását és aktiválódását.

A májban a progenitor őssejtek (stem cell) létezésére utal, hogy (átmenetileg) intrahepaticus erythropoesis észlelhető humán allograftban és $CD34^+$ sejtek mutathatók ki. Rágcsálókban az őssejtből regeneratív ovális sejtek (OV-6) fejlődnek ki, ezek képesek differenciálódni akár hepatocytákká, akár biliaris epithelsejtekké.

A természetes immuntolerancia összetevői a centrális és a perifériás tolerancia.

A centrális tolerancia a saját molekulákat felismerő lymphocyták deletiója, ez a thymusban, csontvelőben

történik az autoantigén molekulák hatására. (Nem tisztázott az érdekes jelenség háttere, miszerint az antigén letalis hatású az éretlen lymphocytákra a centrális nyirokszövetben, de stimulálja az érett lymphoid sejteket a periférián.) Ez a folyamat azonban nem tökéletes, az autoreaktív sejtek kijuthatnak a perifériára, mert nem találkoztak az autoantigénnel. A B-sejtekben ezen kívül rekombináns gének aktiválódása következtében új receptorok képződhetnek, ami autoreaktív B-sejtek keletkezéséhez vezet.

A perifériás tolerancia elemei: „mellőzés, tudatlanság" (ignorancia), illetve az anergia/deletio. Ignorancia: ha nem jön létre kontaktus a lymphocyták és a (sequestrált) autoantigén között, vagy ha az autoreaktív T-sejtek nem aktivált állapotban maradnak. Anergia: az autoantigén-kontaktus nem aktiválja a lymphoid sejtet, ha hiányzik a második ún. kostimulációs szignál. A T-sejtek apoptosisa következik be, ha antigénkontaktus után nem kapnak kostimulációs szignált. Ha CTLA-4 molekula az aktivált cytotoxicus T-sejteken kapcsolódik az antigénprezentáló sejten (APC) levő CD28 liganddal (citokin által mediált „down reguláció" következtében), a T-sejt refrakter lesz a további aktivációra.

A tolerancia elvesztésében a vírusok, a gyógyszerek toxikus metabolitjai, az alkohol által indukált gyulladást keltő citokinek (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), valamint az exogén proteinek és az autoantigének közötti molekuláris mimikri játszhat szerepet (például 2-es típusú AIH-ben a P40 2D6 enzim 33 aminosav-szekvenciája és a herpesvírus korai IE-175 proteinje között, továbbá a P450 2A9 és 2A7 izoformok 8–17 szekvenciái és a HCV core protein 178–187 aminosav-szekvenciája között igazoltak homológiát).

A primer biliaris cirrhosisban (PBC) legfontosabb mitochondrialis autoantigén a piruvátdehidrogenáz komplex (PDC) E2 alegysége, ez tartalmaz egy olyan lipoil részt, amely a baktériumokban, élesztőkben is megtalálható. Az anti-PDC-E2 antimitochondrialis antitest (AMA) reagált nem csak humán, de bakteriális mitochondriumokkal is. A PDC-E2 mitochondrialis autoantigének kimutathatók BEC felszínén, így megvan a lehetőség T-sejteknek történő antigénprezentációra.

Mi az apoptosis szerepe az öntoleranciában? A centrális lymphoid szervekben a potenciális önreaktív lymphocyták apoptosisa a természetes öntoleranciát szolgálja. Az is fontos, hogy az apoptosissal elpusztult sejtek komponensei nem válnak szabaddá (mint necrosis esetén), így nem keltenek gyulladást, nem provokálnak autoimmunitást. Ha az apoptosis deficiens (például bcl-2 antiapoptoticus gén hatásra), lymphoproliferativ betegség és autoimmunitás lehet a következmény. Excesszív apoptosis esetén viszont a T-sejt által mediált cytolysis fokozódik (például β-sejtek pusztulása diabetesben, thyreocyták károsodása thyreoiditisben, biliaris epithellaesio PBC-ben).

Az autoimmun májkárosodások effektor mechanizmusai:

AIH-ben: antiaktin (SMA), illetve az aszialoglikoprotein receptor (ASGPr) antitest, AIH2-ben a máj-vese microsoma (LKM1) antitest szerepelne mediátorként az antitestdependens celluláris cytotoxicitási (ADCC) reakcióban.

PBC-ben: az autoreaktív T-sejtek, a TH1 citokinek (TNF), de a $CD4^+$ T-sejtek szerepe is szóbajön, ez utóbbiak például IL-5 aktiválás útján. Eosinophilia a PBC-szövetben mindeddig elhanyagolt jelenség, pedig a ductularis károsodásban jelentős lehet az eosinophil sejtek által termelt peroxidáz, neurotoxin, eosinophil kationos protein.

A nem antigénspecifikus cytotoxicus NK-sejtek ADCC-reakcióban effektorsejtek. Az NKT-sejtek $CD3^+$ $CD56^+$ sejtek, IFNγ, TNFα és IL4 szekréciót mutatnak, az MHC I. molekula, a CD1 és a tumor felismerésben, a transzplantátumrejectióban is szerepelhetnek, reguláló funkciójuk van az autoimmunitásban. (NKT-depletio: diabetes mellitusban, neonatalis thymectomával előidézett NKT-depletio autoimmunitásra okozott hajlamot egerekben.)

AIH-ben antiaktin (SMA), illetve ASGPr-antitest, AIH2-ben LKM-antitest szerepelne mediátorként az ADCC-ben.

A CD95 (Fas) expresszálódik a hepatocyták és a BEC basolateralis felszínén. Az aktivált T-sejtek a CD152 (FasL), perforin/granzim szisztémán keresztül okozhatják a hepatocyták és epeúti sejtek apoptosisát.

PBC-ben az AMA kötődik az epithelsejt mebranján expresszálódott mitochondrialis PDC-E2 antigénhez. Az IgA patológiás szerepe is szóbajön az epeúti destrukcióban. Autoreaktív $CD4^+$ T-sejteket igazoltak PBC-os májban, amelyek reagáltak a PDC-E2 antigénnel. Feltételezés szerint a T-sejt először felismeri az E. coli PDC-E2 lipoil domaint, indukálja a naiv T-sejteket, így aktivált memóriasejtek keletkeznek, ezek azután keresztreagálnak a humán epitópokkal.

Mindenesetre PBC-ben lényeges az epeúti sejtek felszínén TH1 citokinek hatására létrejött kóros MHC expresszió + a PDC-E2-szerű molekula aberráns lokalizációja. PBC-ben kimutatták a CD95 expresszió fokozódását a károsodott epeúti sejteken, míg a mononuclearis sejteken a CD152 (Fas) expressziót.

Összegezve, PBC-ben a célantigén a PDC-E2, a sejtkárosodásban szereplő tényezők pedig az IgA transzfer, a TH1 citokinek, az IL5 által mediált eosinophil toborzás és a $CD8^+$ TCR NKT-mediált ADCC.

Primer sclerotizáló cholangitisben a TH2 válasz dominál, (IL10, IL8, vérben CD4/CD8 arány emelkedése, CD8 T-sejt-szám emelkedés az epeúti infiltratióban).

A jövőben megoldandó kérdések: mi az iniciáló faktor, van-e a nem májspecifikus autoantitesteknek patogenetikai jelentőségük? Differenciálni kellene a sejt által közvetített válaszban a primer és szekunder események között, definiálni az autoantigének és az immunrendszerrel való interakciók természetét, azonosítani az autoantigénspecifikus T-sejteket.

Pár Alajos dr.

Onkológia

Az emlőrák késői stádiumának kockázata szülés után. Wohlfahrt, J. és mtsai (Melbye M.: Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-23000 Copenhagen S, Dánia): Am. J. Epidemiol., 2001, *153*, 1079-1084.

A szerzők 1 529 512 nőt tanulmányoztak, akik 1935 és 1978 között születtek. Közülük 10 790 primer invazív emlőrákban szenvedett, 1295 nullipara volt a diagnózis idejében. Kicsi, de szignifikáns összefüggést találtak az utolsó szülés után eltelt idő és az emlőrák rátája, valamint a daganat nagysága között. Egy asszonynak például 2–3 évvel az utolsó szülés után 2,27-szer nagyobb az emlőrákkockázata, mint akinek 10–14 éve volt az utolsó szülése. Az első tíz évben az 5 cm-nél nagyobb emlőrákra 53%-kal nagyobb az esély mint később. A terhesség alatt felismert emlőrák valószínűsége a vártnak csak 72%-a.

Az emlőrák kockázata az utolsó szülést követő első tíz évben a legnagyobb, különösen a rák utolsó stádiumáé. Az átlagos emlőrákrizikó a 2–5. szülés után fokozott, különösen a késői stádiumban lévőre. A szülés utáni

első évben tapasztalt késői vagyis előrehaladott rákok gyakoribb előfordulása lehet, hogy a terhesség alatti nehezebb kórismézéssel vagy a műtétnek a szülés utáni időre történt halasztásával függ össze.

A szerzők következtetése, hogy egy újabb szülés átmenetileg növeli az emlőrák rizikóját, különösen pedig a késői stádiumban lévő rák veszélye viszonylag nagy. Leleteik arra utalnak, hogy a terhességgel kapcsolatos tényezők átmenetileg növelik a már meglévő malignus sejtek növekedését vagy új rákot indukálnak.

Jakobovits Antal dr.

Emlőrákszűrés. Blamey, R. W. és mtsai (Nottingham City Hospital, Nottingham, Anglia): Br. Med. J., 2000, *321*, 689-693.

Az emlőrák elsődleges megelőzése még távoli lehetőség. A korai kimutatás az emlőrákos halálozás csökkentésének alternatív megközelítése. Mindkét emlő mammográfiás mediolateralis és craniocaudalis vizsgálata jelentős mértékben javítja a szenzitivitást és különösen kis rákok esetén a specificitást. Az Egyesült Királyságban kimutatták, hogy ez a kétirányú vizsgálat a 15 mm-nél kisebb rákok kimutatását 42%-kal növeli. A vizsgálatnak 3 szintűnek kell lennie, kombinálva a mammográfiát, szonográfiát a klinikai és ha javallt, a tűbiopsiás vizsgálattal. A kimutatott kóros eltérések 2/3-a a további mammográfiás és szonográfiás vizsgálattal jelentéktelennek bizonyult. A csillag alakú elváltozásokat akkor is ki kell metszeni, ha a tűbiopsia jóindulatú betegségre utal. A szűréstől az várható, hogy befolyásolni képes az emlőrák okozta mortalitást a korai, még áttétképződés előtti stádiumban történő felismerés révén. Felmerült a mammográfia rákot előidéző hatása, ez 2 millió 50 évesnél idősebb asszony közül egy extra rákot idézhet elő. Ha ezt összehasonlítjuk azzal, hogy egy millió 60 éves nő közül 2000-ben emlőrák fordul elő, a sugárzás okozta rizikó nagyon kicsi. Nagy-Britanniában nagyon kevés esetben végeznek jóindulatú betegség esetén biopsiás vizsgálatot. Akiknél biopsia szükséges, nagyon aggódnak, de ez negatív eredmény esetén oldódik.

Jakobovits Antal dr.

Emlőrák és terhesség. Moore, H. C. F., Foster, R. S. jr. (Department of Hematology and Medical Oncology, 9500 Euclid Ave, Cleveland OH 44195, USA): Sem. Oncol. 2001, *27*, 646-653.

Az emlőrák a terhesség alatt felismert második leggyakoribb rosszindulatú daganat, amit csak a cervixrák előz meg. Az Egyesült Államokban évente közel 3500 új eset fordul elő.

Megállapodás szerint terhességgel társult emlőráknak tekintjük a terhesség alatt vagy szülés után egy éven belül kórismézett eseteket. A prognózis súlyos. Az emlőrák veszélyét csökkenti a 30 éves kor előtti első szülés. Az emlőrákok közel 25%-át 50 éves kor előtt kórismézik, de 3%-nál is kevesebbet terhesség alatt. Az emlőszövet terhesség alatti proliferációja, fokozott erezettsége közel megkétszerezi az emlő tömegét. Ezért a vizsgálat nehezített, és sokszor a kórisme késik. A mammográfia a fokozott mirigy-, víztartalom és sűrűség miatt korlátolt érzékenységű. A terhességgel társult emlőrák a kórisme idején nagyobb, gyakoribb a nyirokcsomóáttét. A diagnózis késlekedése is hozzájárul ahhoz, hogy a terhességgel társult emlőrákok előrehaladottabb stádiumban kerülnek felismerésre.

Ezek a rákok kevéssé hormonreceptor pozitívak. A vascularis invázió gyakoribb terhességgel szövődött emlőrákok esetén. A korai terhességmegszakítás nem javított a gestatiós emlőrák kimenetelén. A legtöbb esetben módosított radikális mastectomiát, daganatkimetszést végzenek, hónalji dissectióval. A besugárzás javít a helyzeten emlőmegtartó műtét, nagy daganat esetén, mastectomia után, ha az eltávolított szövet széle pozitív volt vagy kiterjedt nyirokcsomóáttétek voltak. A besugárzás terhesség esetén kerülendő. A cytotoxicus kezelés a magzat szervfejlődése idején a terhesség megszakadásához vagy fejlődési rendellenességhez vezethet. A folsavantagonisták, mint a methotrexat, különösen teratogének és a terhesség minden stádiumában kerülendők. Ha feltétlenül szükséges, a doxorubicin és cyclophosphamid választható. Szülésindítás az anya optimális vérképe és a magzat érettsége esetén végezhető. Áttétek jelenlétében egyetlen kemoterápiás szer alkalmazása javasolt a magzati toxicitás lehetőség szerinti korlátozásával. Metastasis a lepényben előfordult már, de a magzatra terjedés nem ismeretes. Fiatal betegekről lévén szó, a szerzők megemlítik, hogy az alkiláló szerek korai petefészek-elégtelenséget okozhatnak.

Jakobovits Antal dr.

Lactatio és emlőrák-veszélyeztetettség: eset-kontroll tanulmány Connecticutban. Zheng, T. és mtsai (Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, 60 College, New Haven CT 06520, USA): Br. J. Cancer, 2001, *64*, 1472-1476.

A szerzők 522 emlőrákos és 511 kontroll nőt hasonlítottak össze. A rákosok testtömege nagyobb, életkora idősebb volt az első szülés idején, és zsírfogyasztásuk bőségesebb volt. Az emlőrákosok 42 és a kontrollok 48%-a szoptatott. A szoptatott csecsemők száma fordított viszonyban volt az emlőrák rizikójával. Az első élveszülés utáni szoptatás tartama is fordított viszonyban volt az emlőrák kockázatával.

A szerzők vizsgálatai a szoptatás és emlőrák fordított viszonyára utaltak. A kapcsolat azonban erősebb a menopausa előtti, a háromnál több csecsemőjét szoptató és a hosszabb ideig szoptató nők estében, főleg, ha első csecsemőjüket is szoptatták. A szoptatás hosszabb tartamának hatása következetesen látható olyan helyeken, ahol a prolongált szoptatás szokásos, ahol az asszonyok több mint fele legalább 3 évig szoptatott. Ilyen helyeken az emlőrákkal szembeni protektív hatás mind a menopausa előtt, mind az után érvényesül.

Jakobovits Antal dr.

A svéd nők rákrizikója: a születési súly viszonya. Andersson, S. W. és mtsai (Department of Clinical Nutrition, Göteborg University, SE-41345 Göteborg, Svédország): Br. J. Cancer, 2001, *84*, 1193-1198.

A szerzők összesen 1080 nő adatait vizsgálták, akik 1914-ben, 1918-ban, 1922-ben és 1930-ban születtek és Göteborgban laktak a vizsgálatok kezdetén.

A szerzők megállapítása szerint a nagy születési súly vagy testhossz szignifikánsan növeli a felnőttkori rák kockázatát. Több vizsgálat rámutatott a születési súly és az emlőrák összefüggésére svéd és brit beteganyagon. Szoros összefüggés van a prostatarák és a nagy születési súly között, míg a kis születési súly a fiatal felnőttek hererákjával társul. Svéd vizsgálatok szerint a praeeclampsiának protektív hatása van az emlőrákkal szemben. Lehet, hogy a meghatározó tényező nem maga a praeeclampsia, hanem a következményes kis születési súly. A nagy születési súly általában inkább ge-

netikai hajlamon alapul, mint a túlfejlettségen.

A végső konklúzió: 1. a nagyobb születési súly nagyobb rákrizikót jelent és 2. a kis születési súly protektív hatású a rákkal szemben a gestatiós kortól függetlenül.

Jakobovits Antal dr.

Patológia

Androgenreceptor a hypophysisadenoma gonadotropsejt-komplexumában. Saeger, W. és mtsai (Institute of Pathology, Marienkrankenhaus, Alfredstrasse 9, D-22087 Hamburg, Németország): Pathol. Res. Pract., 2000, *196*, 771-773.

A szerzők 1979 és 1996 között 20 gonadotropsejtes, 20 nulla sejtes és 20 oncocytaadenomát, valamint 17 daganat melletti szövetet vizsgáltak. A 17 normális mellsőlebenyszövet közül ötben androgenreceptort mutattak ki. Minél inkább normális volt a szövet, annál több pozitív sejtet, illetve magot mutattak ki. Az összes gonadotropsejtes és minden oncocytaadenoma androgenreceptorra negatív volt. A 20 nulla sejtes adenomából egy erős androgenreceptor pozitivitást mutatott. A magok 70%-a immunfestést adott. A cytoplasmában a reakció negatív volt. A beteg 57 éves, a daganat invazív volt.

A 60 gonadotropsejt-komplex adenomából csak egy volt androgenreceptor pozitív. Irodalmi adatok és a szerzők saját megfigyelése szerint az androgenreceptorok a hypophysisdaganatok sejtjeiben nagyon ritkák, és biológiai jelentőségükre nincs bizonyíték. Lehetséges azonban, hogy a gyorsabban növekvő adenomákkal társulnak.

Jakobovits Antal dr.

A prevenció kérdései

A nem reumás eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek tartós antikoaguláns vagy thrombocytaaggregáció-gátló kezelésének rendszerezett áttekintése. Taylor, F. C., Cohen, H., Ebrahim S. (Bristol Heart Institute, University of Bristol, Bristol Royal Infirmary, Bristol, Dept. of Haematology, University College London Hospitals, London, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 321-326.

A szerzők vizsgálatának tárgya a tartós antikoaguláns kezelés (warfarin) előnyeinek és kockázatainak vizsgálata volt, összehasonlítva a thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel (aspirin/indoprofen) nem reumás pitvarfibrillációban szenvedő betegek körében.

Módszerük az 1996 és 1999 decembere között megjelent randomizált, kontrollos tanulmányok metaanalízise volt a Cochrane CENTRAL, a Medline, Embase, Cinhal és Sigle adatbázis segítségével. Az esélyhányadost (95%-os konfidenciaintervallumokkal) a kezelés hatásának becslése alapján számították ki. Nem vették be a vizsgálatba azokat a randomizált kontrollos vizsgálatokat, ahol antikoaguláns és thrombocytaaggregációgátló kezelés kombinációban történt, és azokat sem, melyekben a pitvarfibrilláció hyperthyreosis, mitralisbillentyű-betegség vagy szívbillentyű-beültetés következménye volt.

A fő vizsgálati végpontok a halálos és nem halálos cardiovascularis események és ezek számában bekövetkező csökkenés mértéke, mint az alkalmazott kezelésnek tulajdonítható kedvező hatások és eredmények voltak. A halálos vagy nem halálos vérzéses szövődményeket, mint kockázati tényezőket vették figyelembe.

A Cochrane Library és egyéb adatbázisban 1989 előtti megfelelő tanulmányt nem találtak. 1989 és 1999 között öt randomizált, kontrollos vizsgálatot publikáltak (AFASAK 1, SPAF I, SPAF II, AFASAK 2, SIFA, PATAF). Ezen vizsgálatokban összesen 3298 beteget randomizáltak; közöttük 82 halálos vascularis esemény fordult elő az antikoaguláns csoportban és 95 eset a thrombocytaaggregáció-gátló kezelésben részesültek csoportjában. Nem volt szignifikáns különbség a kétféle kezelési opció között a mortalitásban [odds arány stroke-halálozásra 0,74; 95% CI (0,39; 1,40), és vascularis halálozásra 0,86; 95% CI (0,63; 1,17)]. Az antikoaguláns kezelésben részesültek csoportjában határértékszintű szignifikáns előnyt tudtak kimutatni a nem halálos stroke szempontjából [EH: 0,68 (0,46; 0,99), és 0,75 (0,50; 1,13)] egy tanulmány kizárása után, mivel az módszertanilag nem volt megfelelő. A randomhatás modell nem mutatott szignifikáns különbséget a halálos és nem halálos eseményekben [EH: 0,79 (0,61; 1,02)]. Az orális antikoaguláns csoportban több volt a vérzéses szövődmény, mint a thrombocytaaggregáció-gátlós csoportban [EH: 1,45 (0,93; 2,27)]. Két vizsgálatot korábban befejeztek (AFASAK 1 ÉS AFASAK 2). Az AFASAK 1 esetében az antikoagulánssal kezeltek között szignifikánsan jobb eredményeket figyeltek meg, bár ezen tanulmány módszertanilag gyengébben volt megtervezve, mint a többi hasonló vizsgálat. A tanulmányokban a nemzetközi normalizációs ráció (INR) magasabb volt, mint az ajánlott 2–3 közötti. A szerzők nem tudták összehasonlítani az antikoaguláns kezelés intenzitását a tanulmányok eltérő metodikai módszerei miatt. A hosszabb távú antikoagulánskezelés során a nagyobb vérzések valószínűsége is nagyobb volt [EH: 1,45, 95% CI (0,93, 2,27)]. Az AFASAK 2 vizsgálat idő előtti befejezését az indokolta, hogy az alacsony dózisú warfarin- + aspirinkezelés kevésbé volt eredményes, mint az illesztett dózisú warfarinterápia.

Mit tudtunk már eddig is erről a témáról?

1. Placebo- és tartós antikoagulánskezelés összehasonlítása alapján a nem reumás pitvarfibrilláció eseteiben csökken a nem halálos stroke kockázata, és a thrombocytaaggregáció-gátló kezelés előnye ebből a szempontból kisebb.

2. A kétféle kezelési mód közvetett (indirekt) összehasonlítása az eltérő beválasztási kritériumok miatt olyan prognosztikai eredményekhez vezet, amely a kezeléssel nem függ össze és túlértékelheti a kezelési eredményeket.

Milyen további adatokat nyújtott a jelen tanulmány?

1. Közvetlen összehasonlítás során a tartós antikoagulánskezelés a thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszeres kezeléssel szemben kedvezőbb eredményű és kisebb kockázatot jelent a nem halálos stroke és a vascularis halál bekövetkezése szempontjából.

2. Az antikoaguláns csoportban nagyobb a vérzésveszély, és azok a bizonyítékok, amelyek a tartós antikoagulánskezelést támogatják, gyengék.

3. További nagyobb, randomizált, kontrollos vizsgálatok szükségesek a tartós antikoagulánskezelés értékének és hatásosságának megállapítására nem reumás eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek körében.

Összefoglalásként a szerzők hangsúlyozzák, hogy a tanulmányok között fennálló heterogenitás és a kapott eredmények korlátozott mértéke alapján jelentős bizonytalanság állapítható meg a tartós antikoagulánskezelés és a thrombocytaaggregációgátló kezelés eredményességéről azok összehasonlítása alapján. Az előnyök hangsúlyozása mellett ki kell emelni, hogy a vérzéses szövődmények gyakorisága és a kezelési költségek nagysága inkább a per os antikoagulánskezelés ellen szólnak.

Orosz István dr.

Pszichiátria

Delírium: a kezelés optimalizálása. Meagher, D. J. (Dep. of Clinical Research, Chrichton Royal Hospital, Dumfries DG1 4TG, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 144-149.

A heveny rohamokkal és fluktuáló lefolyással jellemezhető komplex neuropszichiátriai tünetegyüttes, a delírium előfordulási gyakorisága a fekvőbetegosztályra felvettek körében 15–20%-ra tehető; azon belül pedig különösen gyakori az időskorúak és bizonyos mentális és viselkedészavarban szenvedők csoportjában. Számos szinonímája létezik (ezek egyike a posztoperatív pszichózis), melyből az is következik, hogy fogalmi meghatározását illetően hiányzik a megegyezés, valamint, hogy optimális kezelést illetően sem jutottak még dűlőre a szakemberek. A definíció tisztázása és a kezelés optimalizálása azért nagy kihívás napjaink klinikusa számára, mert egyre növekszik az időskorúak – a delírium szempontjából leginkább veszélyeztetettek – összlakosságon belüli részaránya.

A közlemény a Medline-ban 1980–1999 között „delírium", „akut zavartság", „kezelés" és „bánásmód" kulcsszavakkal karakterizált közlemények, egyéb, az utolsó 5 évben készült tanulmányok, valamint az Amerikai Pszichiátriai Társaság témába vágó kezelési útmutatója és különböző referátumok áttekintése nyomán született összegzés. Benne körülírják a delírium klinikai képét, bemutatják azokat a differenciáldiagnosztikai szempontokat, amelyek alapján a delíriumot a dementiától, depressziótól, ill. schizophreniától megkülönböztethetjük és a delíriumra hajlamosító kockázati tényezők, valamint a delíriumot kiváltó okok hosszú listáját tekinthetjük át. Míg a páciens oldaláról a tényezők lehetnek „individuálisak" (például komorbiditás), „perioperatívek" (például sürgősséggel végzett műtéti beavatkozás) vagy „sajátosak" (például infekció, metabolikus zavar), addig a farmakológiai tényezők között éppúgy előfordulhat alkohol- vagy drogfüggőség, mint a benzodiazepinszármazékokkal, antikolinerg szerekkel (NB. theophyllinnel, digoxinnal, warfarinnal) vagy narkotikumokkal visszaélés, „környezeti tényező"-ként pedig a hypothermia ugyanúgy delíriumba torkollhat, mint a szociális izoláció. És e tényezők kombinálódhatnak...

A fentekből adódóan a kezelés (és megelőzés) a kockázati tényezők és az alapul szolgáló (kiváltó) okok felismerésén és „kezelésén" nyugszik. Míg a környezeti tényezők előnyös befolyásolásával – a külvilággal történő kapcsolattartás elősegítésével, napi 3 × 15 perces sétáltatással, a lakóhelyiség megfelelő megvilágításával és temperálásával stb. – az önkívületi állapotba kerülés megelőzését is szolgáljuk, ill. az optimális műtéti előkészítéssel, anaesthesiával és műtéti technikával a posztoperatív delírium incidenciájának csökkenését érjük el, addig a benzodiazepin kompetitív antagonistájaként számon tartott flumazenil alkalmazásától a beteg tudatának átmeneti visszanyerését akár májelégtelenség fennállása esetén is várhatjuk.

A delírium fulmináns szakában nélkülözhetetlen gyógyszeres terápia sarkköve az antipszichotikus szerek családja. Közülük napjainkban is megkülönböztetett a *haloperidol* klinikai jelentősége (kevés aktív metabolitja, limitált antikolinerg, csekély szedatív és hipotenzív hatása, valamint a bevitel különböző módozatainak lehetősége következtében). A páciens gondos monitorozása mellett a 20–30 perces időközönként iv. bevitt haloperidol napi dózisa akár a 100 mg-ot; míg ha benzodiazepinszármazékokkal együtt kerül alkalmazásra, a 60 mg/die dózist is elérheti. A benzodiazepinek közül a *lorazepam* kiváltképp az alkohol és szedatívumok megvonásakor fenyegető/fellépő delírium kezelésének elsővonalbeli szere, de haszonnal alkalmazható egyéb eredetű delíriumokban is, ha a páciens az antipszichotikus szert nem kellően tolerálja. A lorazepam egymagában iv., ill. im. 4 óránként max. 3 mg dózisban adandó, antipszichotikummal kombinálva pedig alacsonyabb dózisban. Lorazepamkezelés alkalmával főképp májbetegek, vagy például cimetidinnel, ill. isoniaziddal gyógyszereltek, valamint idősek esetében legyen kéznél flumazenil, mely a benzodiazepintúladagolás tüneteit gyorsan szünteti.

Eseti terápiaként jön szóba a kolinerg metabolizmus zavarainak rendezése (hypoxia, traumás agysérülés, hypoglykaemia vagy éppen droghatás kapcsán). Antikolinerg delíriumban alkalmanként kerül bevetésre a *physostigmin*. Bár az aktuális dohányzást, mint lehetséges védőfaktort tartják számon a delírium tekintetében, arra nézve nem ismeretesek vizsgálatok, hogy vajon a nikotinpótlás a delírium kezelésében hoz-e hasznot.

Noha a deliráló beteg kezelése intézeti körülményeket kíván, mind a delírium megelőzésében, mind újbóli kialakulása kivédésében fontos szerep jut a családtagoknak, de az egészségügyi szolgálat egészének is. Míg utóbbinak bőven vannak tartalékai a kockázati tényezők és előállapotok hatékonyabb felismerése, a reziduális funkcionális károsodások kezelése vagy éppen a definíció pontosítása területén, aligha megkérdőjelezhető, hogy a kórházból történetesen maradványtünetekkel elbocsátott páciens esetében csak akkor tekinthetjük a delírium tünetegyüttesét futóvendég-természetűnek, ha családtagjai kulcsszerepet vállalnak a kockázati tényezők és mögöttes okok kiküszöbölésében.

Péter Árpád dr.

Sebészet

Óriási emlőképletet okozó lactatiós adenoma. Reeves, M. E., Tabuenca A. (Department of Surgery, Riverside County Regional Medical Center, 26520 Cactus Ave., Morens Valley, CA 92555, USA): Surgery, 2000, *127*, 586-588.

A 18 éves, 7 hónapos terhesnek 3 × 3 cm-es emlőképlete keletkezett már az első trimeszterben, de akkor nem fordított rá nagyobb figyelmet. Vékonytű-aspiratiós vizsgálat során tejszerű folyadékot nyertek. Ultrahanggal cystás képletnek bizonyult, solid részekkel. A beteg a biopsiás vizsgálatot elutasította. Hat nappal a szülés után a jobb emlőjében lévő óriási képlettel jelentkezett, ami a szülés után nőtt. A jobb emlőt a 25 × 18 cm méretű körülírt képlet majdnem teljesen kitöltötte. Felette a bőr feszült, a subcutan venák tágak voltak. A biopsiás vizsgálat lactatiós adenomát mutatott ki. Bromocriptinkezelésre a képlet drámaian zsugorodott néhány nap alatt. Három héttel később csak 7,5 cm átmérőjű volt, ekkor eltávolították. Hat hónappal később a beteg minimális heggel panaszmentes.

A lactatiós adenomák szövettanilag hámelemekből és szórványosan stromából állnak. Ritkák ugyan, de a terhes nők emlődaganatainak többségét képezik.

Jakobovits Antal dr.

A tizenéves beteg jóindulatú emlődaganata. McGrath, M. H. (The George Washington University, 2150 Pennsylvania Ave., NW, Washington D. C. 20037, USA): Plast. Reconstr. Surg., 2000, *105*, 218-222.

A szerző betege 17 éves lány, akinek egy éve hirtelen és gyorsan növekedett az emlője. Az egész lógó emlőt egy 20 cm átmérőjű, a bimbót és udvarát feszítő, a vénákat tágító, a bőr kifekélyesedését okozó, a bimbótól lateralisan és felette elhelyezkedő képlet foglalta el. A mammográfiás és ultrahangvizsgálat sűrű, körülírt, homogén, az egész emlőt elfoglaló képletet mutatott ki. A szerző az 1550 g-os tokos, lebenyes daganatot eltávolította. A tumor szövettanilag juvenilis hypertrophiának és pericanalicularis fibroadenomának bizonyult. Két évvel később az emlők közel szimmetrikusak, de a műtött valamivel kerekebb és a bimbóudvar-komplexus kicsit magasabban helyezkedik el.

Jakobovits Antal dr.

Sportorvostan

A professzionális kerékpározás élettana. Lucia, A. és mtsai (Eur. Univ. of Madrid, Complutense Univ. of Madrid, Spanyolország): Sports Med., 2001, *31*, 325.

A profi kerékpározók évente 30–35 ezer km-t hajtanak, 90–100 napon át versenyeznek, egy-két versenyük 21 napon át tart 1–2 napos pihenővel. A kerékpározás intenzitása az aerob kapacitás 70%-a alatt van a teljes idő kb. 70%-ában, 70 és 90% között a 25%-ában és e felett mintegy az idő 5%-ában, a pedálfordulatszám hegymenetben 70, egyébként 90 körül van (Giro d'Italia, Tour de France, Vuelta a Espana). A bolyban hajtás akár 40%-kal lecsökkenti a légellenállást, de roppant ügyességet kíván a baleset elkerülése. A síkon 45–50 km-es sebességet magas áttétellel (53:11–12) érnek el, a hegymenet átlagos sebessége 20 km/óra körül van, a gravitáció és a hegyi utak érdes felülete ellen kell küzdeni ilyenkor. A gyorsasági szakaszok 50–60 km-ét, az egyórás futamokat a légellenállás lassítja leginkább.

A maximális, néhány percen át tartható erőkifejtésük akár 6 Watt/kg felett is lehet *[Ref.: az átlagemberének háromszorosa]*, de nem ebben, hanem a 90% körüli intenzitás minél hosszabb fenntartásában különböznek leginkább az elit amatőr kerékpározóktól. A síkspecialisták 70–75 kilósok és 185 cm körüli a magasságuk, a hegyi specialisták könnyebbek. A 10% körüli testzsírarány a hosszú versenyek végére 8 köré csökken. Aerob kapacitásuk 70–80 ml/kg.perc, mint a többi állóképességi elit sportolóé, azonban anaerob küszöbük – akár a ventilatiós, akár a tejsavmódszerrel mérik – az aerob kapacitás 90%-a körül van, ezt az intenzitást akár 30–60 percen keresztül képesek tartani. Az ilyen terhelés során nagyon kedvező a kerékpárhajtás hatásfoka, a kedvezőtlenebb hatásfokú lassú izomrostok csak igen későn aktivizálódnak, de képes a versenyző az összes izomrostját használni. Kitűnik légzésük jó hatásfoka, kevesebb ventilatióval vesznek fel ugyanannyi oxigént, és a nagyon intenzív terhelés alatt is mélyül a légzés, hiányzik a tachypnoés reakció, nem válik a légzés felületessé.

A Conconi-teszt használhatónak bizonyult a kerékpárversenyzőkön, a pulzusemelkedés megtöretése kétharmaduknál felismerhető, a deflekciós pont egyezik a tejsavemelkedés meredekké válásával (OBLA), illetve a respirációs kompenzációs ponttal (amikor az isocapniás pufferolást felváltja a hypocapniás hiperventilatio), általában a $VO_{2\ max}$ 85%-ának elérése táján. *[Ref.: az átlagemberekben ezek a sokkal kisebb $VO_{2\ max}$ 60–70 százaléka körül észlelhetők.]* A maximális pulzusszám és az aerob kapacitás az egész szezon során egy szinten van, persze a több hónapos pihenő alatt csökken. A pulzusszám a leginkább használt intenzitásjelző, kevésbé szóródik, mint a saját kerékpárra szerelhető teljesítménymérő (például a Schoberer Rad Messtechnik Training System) adatai.

A szív alkalmazkodását jelző kamraizomtömeg (152, illetve 116 g/m^2) hasonló a többi állóképességi sportolóéhoz, EKG-eltérések igen ritkán láthatók, a 2000 méteres magaslatban, enyhén hypoxiás állapotban hajtott hegyi szakaszok alatt sincs szívizomhypoxia jele. A hosszú versenyek során a testosteron/cortisol arány csökkenhet, a sperma mozgékonysága átmenetileg csökkenhet, de ezt mechanikus traumák magyarázzák.

Az igen elterjedt és alkalmas ellenőrzési lehetőség híján kevéssé bizonyítható rekombináns humán erythropoetinnel (EPO) kiváltott nagyobb hemoglobinmennyiség együtt jár hiperviszkozitással és thrombosishajlammal, s ez magyarázhatja az előfordult haláleseteket. Az 50% feletti hematokritszintet szankcionálja a Szövetség. Az EPO hatásosságára vonatkozó vizsgálatok során azonban ritkán volt 50% felett a hematokrit *[Ref.: a teljesítőképességet 5–8%-kal megnöveli az EPO]*.

A versenyek során 23–25 MJ-nyi táplálékot fogyasztanak a versenyzők, ebből döntő a verseny után az első hat órában felvett szénhidrát annak érdekében, hogy másnapra helyreálljon az izom glikogéntartalma. Az állóképességi versenyzőkre jellemzően nagy intenzitású izommunkát képesek végezni zsírégetésből nyert energiafedezettel. A napi folyadékfelvétel 3,3–6,7 liter között lehet, a magas érték a szénhidrátbevitelt szolgáló italokból ered.

E sportág fejlettsége, a köréje települt kutatóbázis révén modellként tanulmányozható a szervezet sporthoz való alkalmazkodásának jobb megismerésében.

Apor Péter dr.

Szexológia szexuálpatológia

Erősebb kampány szükséges a női genitalis csonkítás beszüntetésére. Abboud, P. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Reims, Reims, Franciaország): Br. Med. J., 2000, *320*, 1153.

A női nemi szervek csonkítása a legveszélyesebb rituális szokás, amit valaha gyakoroltak. Ezt 26 országban végzik, több mint 100 millió nőt csonkítottak meg, és évente kétmillió lányt vetettek alá ennek a beavatkozásnak. A nyugati országokban a bevándorló afrikaiak között az Egyesült Államokban 168 ezer, Franciaországban 42 ezer és Nagy-Britanniában 10 ezer nő esett át a beavatkozáson. A szerzők 14 afrikai nővel beszélgettek, akik e procedúrán átestek: 13-an clitoridectomián és egy infibulatión. Az asszonyok közül 10 muzulmán és 4 keresztény. Az egyik asszony helyeselte a beavatkozást, bár 2 éves lányát nem csonkították. Két asszony bizonytalan volt a beavatkozás megítélésében bár 4 lánya közül az egyik átesett a procedúrán. A csonkítást a vallással és a társadalmi nyomással indokolták. A 11 ellenző asszony közül nyolcnak 11 lánya csonkított volt, de sajnálták a megtörténteket. A szerzők szerint a csonkítás Európában és az Egyesült Államokban illegális, ezért némelyik emigráns hazaküldi Afrikába lányát, ahol elvégzik azt.

A felvilágosítás e gyakorlat ellen Afrikában erősödik, de elégtelen. A Korán nem írja elő a nők csonkítását, mégis majdnem kizárólag ott végzik, ahol a lakosság többsége muzulmán. Szaúd-Arábiában és Iránban azonban nem végzik. Az anyák az eljárást a férjhezmenetel kritériumának tart-

ják. Ezért minden felvilágosítás a férfiakat kell, hogy célba vegye; ne követeljék leendő feleségüktől, hogy csonkítottak legyenek. A beszélgetőpartnerek a lányok csonkítását és a fiúk circumcisióját hasonlónak ítélték. A szerzők megítélése szerint a fiúk körülmetélése szintén csonkítás, a szerv egészséges részének eltávolítása. Hogyan magyarázzák meg, hogy ne csonkítsák a lányokat, amikor a fiúk circumcisióját folytatják.

A szerzők egy álló, 6 éves szomáliai lány fényképét mutatják, akinek a csonkítás után a lábait szorosan összekötötték, és csak rizspempőt kapott enni, hogy se a mozgás, se a vizelés ne zavarja a fájdalmas seb gyógyulását.

[Ref.: A közelmúltban beszélgettem egy etiópiai orvosnővel. Kiderült, hogy protestáns (pünkösdi) vallású, és nyolcnapos korában ő is átesett „körülmetélésen". Ha még egy orvosnőnek is ilyen a meggyőződése, nehezen lehet elképzelni, hogy belátható időn belül ezt a kegyetlen, középkori tradíciót megszüntetik.]

Jakobovits Antal dr.

Vége a nemi szervi csonkításnak. Afrikában a nőknek sok egyéb problémájuk van a nemi csonkítás mellett. Scherf, C. (Department of Medicine, College of Medicine, Cardiff CF4 4XX, Anglia): Br. Med. J., 2000, *321*, 570-571.

Felmerül a nemi szervi csonkítás teljes betiltása. Ez sokkal több problémát vet fel, az emberi jogok megsértését is jelenti és nem csak a női nemi szervek csonkítását. Az asszonyok mindennapos problémái a poligámia vagy elégtelen reprodukciós egészségügy. Ezek kevésbé bizarrok és sokkal kevésbé váltják ki a médiák figyelmét, mégis sok szenvedést és elveszett életet okoznak.

Hol van az emberi joga annak a tizenévesnek, aki egy nagyapja korú férfi harmadik felesége, aki nem enged fogamzásgátlót használni, annak ellenére, hogy az utolsó szülésébe majdnem belehalt? Bár átesett circumcisión, számára mégis az utolsó dolog e gyakorlat felett nyugtalankodni. Miért lenne felelős olyan nevelési törekvés kezdeményezéséért, hogy legyen vége a női genitális csonkításnak.

A női nemi szervek csonkítása csak egyike a nőket fenyegető sok veszélyes gyakorlatnak a hagyományos társadalmakban. Sikeres módszer a Gambiában bevezetett „felavatás" csonkítás nélkül. A nők a fejlődő országokban sok szenvedéssel szembesülnek, hatékony segítségre van szükségük, hogy a végső cél az egészséges élet, mindenütt, minden nőnek elérhető legyen.

Jakobovits Antal dr.

A férfi nemi szervek csonkítása minden társadalomban bizonyosan elrémítő. Zoosmann-Diskin. A. (PO Box 56178, Tel-Aviv 61561 Izrael): Br. Med. J. 2000, *321*, 571.

Afrikában a férfi és a női nemi szervek csonkítása – amit szépítve circumcisiónak neveznek – mindennapos. Az Egyesült Államokban és Izraelben, ahol a fiúkat csonkítják, azt kívánatosnak tekintik, a nőkét azonban elrémítőnek. Amit a kevésbé finom kultúrákban erkölcstelennek tekintünk, azt a nyugati civilizációkban igazoltnak tartjuk. Megítélésünk szerint az afrikai vallások primitívek, az afrikai doktorok csak kuruzsló doktorok, akik nem képesek orvosi mentséget publikálni a csonkításra tekintélyes orvosi folyóiratokban.

A francia orvosoknak nincs morális vagy etikai problémájuk, amikor a kicsiket beleegyezésük nélkül csonkítják. Ha azt gondolják, hogy vallásos követelmény a csonkítás és felette áll az emberi jognak, miért respektálják a judaizmust és az iszlámot, de az afrikai vallásokat nem? Ha tudják, hogy az emberi jog a felsőrendű, akkor – teszi fel a szerző a kérdést – miért diszkrimináltak vele, mint a zsidó férfi genitalis csonkítás áldozatával szemben? A szerző tovább folytatja: az ő emberi joga és szenvedése kevésbé fontos, mint az afrikai lányoké?

A francia orvosok logikája szerint a cél a genitalis csonkítás megszűntetése csupán a nyugati társadalmakban, ahol pedig ritkán történik, de nem így az afrikai országokban, ahol kiterjedten végzik.

[Ref.: A szerző az Izraeli Genitalis Csonkítás Elleni Társaság igazgatója, nem derül ki, hogy orvos-e. Nem említi, hogy a fiúk Mózes óta, közel hétezer évre elrendelt körülmetélése következtében a zsidó férfiak feleségei között méhnyakrák nem fordul elő, a nem körülmetélteknél viszont gyakori. A XX. század orvostudománya fedezte fel, hogy a fiúk újszülöttkori circumcisiója tulajdonképpen a méhnyakrák profilaxisa, ezért végzik kiterjedten a nem zsidók is. A muzulmánok gyermekkorban végzik a beavatkozást, így a smegmamirigyek nem sorvadnak el teljesen, ezért a méhnyakrák feleségeik körében ritkább ugyan, mint a nem körülmetéltek feleségeinél, de a zsidó nőkhöz viszonyítva gyakoribb.]

Jakobovits Antal dr.

Női szexuális dysfunctio: új határterületek a diagnózisban és kezelésben. Munarriz, R. M. és mtsai (Department of Urology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA): Contemp. Urol., 2000, *12*, 55-60.

A női szexuális dysfunctio 43%-ban fordul elő, gyakoribb mint férfiak (31%). Különböző pszichés és demográfiai tényezők befolyásolják, mint az életkor, iskolázottság, gyenge fizikális és emocionális egészségi állapot.

Az Amerikai Urológiai Betegségek Alapítvány Közmegegyezéses Fórum szerint a női szexuális dysfunctio meghatározása és osztályozása szerint lehetnek élethosszig tartók vagy szerzettek, általánosak vagy helyzetiek, szerviek vagy pszichogének, valamint kevertek.

A hipoaktív nemi vágyat a szexuális aktivitás és vágy, a szexuális elképzelések tartós vagy ismétlődő elégtelensége vagy hiánya jellemzi. Oka lehet jelentős distressz vagy interperszonális nehézség. A szexuális averziós rendellenesség állandó vagy visszatérő szorongásos idegenkedés a szexuális partnerrel történő nemi kontaktustól, ami perszonális distresszt okoz.

Szexuális izgalmi rendellenesség jellemzője a folyamatos vagy ismétlődő képtelenség a szexuális aktivitás fenntartására vagy betöltésére, képtelenség a megfelelő lubricatio-duzzadás, szexuális izgalom elérésére, ami jelentős distresszt és interperszonális nehézséget eredményez.

A női orgazmus rendellenessége állandó vagy recidíváló orgazmusnehézség, – késés vagy – hiány, megfelelő szexuális serkentés és vágyébresztés után, ami perszonális distresszt okoz.

A szexuális fájdalom három fajtája különböztethető meg: 1. dyspareunia a közösüléssel társuló genitalis fájdalom, 2. vaginismus: a hüvely külső harmadának izomzata állandóan vagy ismétlődően spasmussal reagál közösüléskor, aminek következtében a hüvelyi penetráció nehezített és perszonális distresszt okoz, 3. nem coitalis szexuális stimulációval kiváltott recidíváló vagy perzisztáló egyéb szexuális fájdalom.

Női szexuális dysfunctiót okozhat vascularis, idegi, hormonális vagy pszichogén rendellenesség, esetleg sérülés.

Vascularis tényezők: iliohypogastricus arteriosclerosis, ami a csikló és a hüvely vascularis elégtelenséget eredményezi. Az arteria iliohypogastrica, a pudendalis arteriaágy medencetörések, tompa traumák vagy idült

gátnyomás (kerékpározás) következtében ronthatják a csikló és hüvely vérkeringését.

Hormonális-endokrin tényezők: a menopausa, korai petefészekelégtelenség és a fogamzásgátlók hosszan tartó szedése a leggyakoribb okai a hormonális-endokrin eredetű női szexuális dysfunctiónak.

Neurogén okok: komplett felső motoneuron-sérülések esetén képtelenek a betegek pszichogén lubricatiót elérni, és nehézségeik vannak az orgazmus elérésében.

Pszichogén tényezők: depresszió és szorongás. Sok ilyen beteg pszichotrop gyógyszert szed, ami csökkenti a nemi vágyat, a genitalis érzést és nehezíti az orgazmus elérését.

A kórismét segítik az anamnézis, fizikális, laboratóriumi pszichológiai vizsgálat. Speciális a csikló, szeméremtest, húgycső, hüvely és méh véráramlásának Doppler-ultrahangvizsgálata. Rizikótényezők a hypertensio, hyperlipidaemia, drogok, cigaretta és alkohol.

Kezelés: a fentieken javítani. A sildenafil egyedül vagy vasoactiv szerekkel jótékony hatású. Adhatók még L-arginin, phentolamin, prosztaglandin E1 és apomorphin. A női nemi szervi dysfunctióban szenvedő betegek 30–50%-át az urológusok észlelik.

Jakobovits Antal dr.

Öröm nélkül az ágyban. Stiefelhagen, P. (Cím nincs) Münch., Németország Med. Wschr., 2001, *143*, 4-8.

A szexualitás az ember fontos élményterülete. A megfelelő szexuális élet pszichés stabilitást igényel. Fordítva, a pszichés konfliktusok mélyreható szexuális zavarokhoz vezetnek, éspedig sokkal gyakrabban, mint a testi betegségek. A felmérések szerint a mindkét nemhez tartozók 40%-a elégedetlen szexuális életével. A szexuális problémák majdnem mindig kihatnak az egyén egész érzelmi világára.

A férfiak leggyakoribb zavara az idő előtti ejaculatio, ami erectilis dysfunctio következménye. Az összes férfi 49%-a szenved ebben a zavarban, 14% tartósan. Szervi ok csak 2%-ban fordul elő, a többi pszichés eredetű. A zavar mélyen rejlő oka az illető elégedetlensége önmagával. Jellemző ezekre a férfiakra, hogy állandóan újabb kihívásokra törekednek és túl nagy elvárásokkal vannak önmagukkal szemben. A következmény a testi és lelki túlterheltség, maradandó alapfeszültséggel. Sok férfi ezt sporttal vagy éppen alkohollal próbálja tompítani. A tartós feszültség nemritkán agresszióba, testi betegségbe vagy szexuális zavarba torkollik. A férfi számára a szexuális aktus gyors feszültségleépüléshez vezet. Ennek bizonyos mérvű túllépése idő előtti ejaculatiót eredményez.

A nők a pszichés sérülésekre típusosan libidóvesztéssel reagálnak. Kritikus helyzetek: szülés, terhességmegszakítás, közelálló személy halála vagy a partner félrelépése. Az orvost felkereső nők kb. 25%-a orgazmuszavarban szenved. Egyeseknek sosem volt orgazmusuk, másoknak csak önkielégítéssel, ismét másoknak csak nagyon ritkán, például szabadság alatt. A legtöbbjük apja despotaként viselkedett, és az anya gyengesége folytán nem tudta a lányukat megvédeni. Ez a helyzet a lány testi és lelki identitását rombolta, ami végül orgazmusproblémákhoz vagy közösüléskor hüvelyi fájdalomhoz vezetett.

A nők érzékenyebbek, mint a férfiak, de tűrőképesebbek. A szexuális terápia célja a nő öntudatának erősítése. A férjnek több respektussal kell viselkednie, hogy a kedvező légkör létrejöhessen, hogy a feleségben a szexualitás iránti vágy kifejlődjön, illetve helyreálljon.

A betegek testi és lelki panaszuk mögé rejtik szexuális problémáikat. Ilyenek a fejfájás (például migrén), alhasi fájdalmak, alvászavarok. Ilyen esetekben nem mindig hasznos, ha az orvos szervi okot keres, hanem a tabutéma: a nemi élet iránt kell érdeklődnie. Ehhez bizonyosan szükséges némi szexuális orvostani alapismeret és tapasztalat. Finoman kell erre célozni és helyesen értelmezni. A megkérdezett orvosoknak csak mintegy fele kompetens szakmailag és emocionálisan a szexuális témát illetően, de 67%-uk kész lenne egy szexuális orvosi továbbképzésen részt venni.

Jakobovits Antal dr.

Szív- és keringési betegségek

Születési súly, anyai cardiovascularis történések és a Barker-hipotézis. Poulter N. R. (Cardiovascular Studies Unit, St. Mary's Campus, London W2 1PG, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 1990-1991.

Van néhány antropometriai változó, ami világrajövetelkor vagy csecsemőkorban áll fenn, és felnőttkorban rizikótényező szív- és érrendszeri betegségre, hypertensióra, diabetesre, coronariabetegségre. Kimutatták, hogy azok az anyák, akiknek az első gyermekük kis súllyal vagy korán született vagy praeeclampsiájuk volt, a bármilyen okból bekövetkezett ischaemiás szívbetegség fokozott veszélyének vannak kitéve.

Felmerül annak lehetősége, hogy az alacsony születési súly és a koszorúérbetegségre való fokozott hajlam genetikai vagy ki nem mutatott anyai tényezők keveredéséből adódik. 132 diszkordáns ikerpárt találtak, akik között csak az egyiknek volt heveny myocardialis infarctusa. Ezek közül csak 40 volt monozygota. Néhány száz esetre lenne szükség a genuin diszkordancia bizonyítására. A szerző feltételezi, hogy valamilyen szülői jellegzetesség, genetikai vagy környezeti tényező is szerepet játszhat.

Jakobovits Antal dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Az elektronikus magzati ellenőrzés. Goddard, R. (Royal United Hospital, Bath BA1 3NG, Anglia): Br. Med. J., 2001, *322*, 1436-1437.

Az Egyesült Királyságban a szülés alatti elektronikus magzati ellenőrzés cardiotocographiával a legtöbb szülészeti intézményben standard gyakorlat. Ezt a technikát mint szűrőtesztet az 1970-es években vezették be, abban a hitben, hogy javítja a magzati hypoxaemia felismerését és csökkenti az agykárosodások, a perinatalis halálozás gyakoriságát, különösen a veszélyeztetett terhességekben.

Az 1990-es években az elektronikus magzati monitorozás és a szülés alatti intermittáló hallgatózás randomizált ellenőrző vizsgálatai nem mutatták ezek befolyását az újszülött állapotára, a szüléskori metabolikus acidosis, alacsony Apgar-értékek vagy az intenzív osztályra küldés gyakoriságában. A műszeres szülés befejezések és császármetszések az elektronikus ellenőrzés során gyakoribbak lettek, amit a magzati vérvizsgálat azután nem indokolt. Az újszülöttek számára semmilyen nyereség nem volt. Sok intézményben visszatértek hallgatózáshoz, ami kevésbé kényelmetlen a vajúdónak. Az anya felvételekor azért vezették be a cardiotocographiát, hogy kimutassák a veszélyeztetett magzatokat, akik a szülés alatt szorosabb ellenőrzésre szorulnak. A bea-

vatkozások száma azonban szignifikánsan nőtt anélkül, hogy az újszülött állapotára hatással lett volna. A legtöbb agykárosodás előzménye az antenatalis időszakra nyúlik és csak mintegy 10%-nak van szülés alatti oka. A perinatalis halálozás vagy agykárosodás gyakorisága 0,8, illetve 0,1 ezer szülésre. Mindazonáltal a cardiotocographia továbbra is fontos dokumentum az agykárosodásokat illetőleg sok igazságügyi esetben. A cardiotocographia jelentős mértékben befolyásolja a császármetszések arányát. Ha azonban az intermittáló auscultatio problémát mutat vagy veszélyeztető tényező van, az elektronikus monitort használni kell.

Jakobovits Antal dr.

A hypoxaemiás-ischaemiás magzati agykárosodás időpontjának meghatározása. Naeye, R. L., Lin, H-M. (Department of Health Evaluation Siences, Milton S. Hershey Medical Center, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey, PA 17033, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, *184,* 217-224.

A szerzők 55 agykárosodott gyermeket vizsgáltak, hogy felbecsüljék a hypoxaemiás-ischaemiás agykárosodások bekövetkezésének időpontját. Az 55 gyermek ≥ 37 hetes terhességből 10. percentilist meghaladó testsúllyal született. Háromhónapos korukban komputertomográfiás vizsgálattal 3 féle károsodást figyeltek meg: 1. a basalis ganglionok, 2. a subcorticalis fehérállomány károsodását és 3. parasagittalis infarctust.

A magzati bradycardia ritkán tart sok órán keresztül anélkül, hogy a szülés bekövetkezne vagy a magzat meghalna, jelezve, hogy a hypoxaemiás-ischaemiás agykárosodás egy nappal a szülés előtt, vagy korábban következett be. Amikor a bradycardia a szülés előtt kevesebb, mint 30 percig állott fenn elsősorban a basalis ganglionok sérültek, amikor hosszabb ideje akkor a fehérállomány károsodott. A bradycardia kezdete után 25 perccel lymphocytosis figyelhető meg, ami 14–18 óráig perzisztál. A lymphocytosis megszűnte után a pusztuló szövetekből kiáramló thromboplasticus anyagok hatására thrombocytopenia kezdődött. Visszaszámolva, a hypoxaemiás-ischaemiás agykárosodás ideje a lymphocytosis vége (14–18 óra) és a thrombocytopenia kezdete (20–28 óra) között adódhat.

Jakobovits Antal dr.

A rutinszülés alatti magzati felügyelet svédországi nemzeti áttekintése. Berglund, S., Nordström, L. (Department of Obstetrics and Gynecology, Sö der Hospital, S-11883 Stockholm, Svédország): Acta Obstet. Gynecoll Scand., 2001, *80,* 552-553.

A szerzők 55 svéd szülészeti intézményt kérdeztek, és a válaszok alapján állították össze közleményüket. A betegfelvételkor az 55 közül 35 intézetben (60%) intermittálva cardiotocographiás (CTG) ellenőrzést, individuálisan intermittáló auscultatiót vagy intermittáló CTG-t 16-ban (29%), csak intermittáló hallgatózást 3-ban (5,4%) és folyamatos CTG-monitorozást 1 intézetben (1,8%) végeztek.

A kitolási szakban 16 (29%) helyen használtak folyamatosan CTG-t minden szülésnél, míg 9 (35%) intézetbe a méhkontrakciók után végeztek auscultatiót és csak ha kórosat észleltek, akkor folyamodtak CTG-hez. Fejbőrvérvizsgálatot 46 (84%) intézetben végeztek gyanús vagy kóros CTG-lelet javallata alapján. A 46 intézet közül 27-ben (49%) nem csak pH-t hanem a sav-bázis háztartás valamennyi paraméterét nézték.

Ez a svéd áttekintés azt mutatja, hogy felvételkor széles körben használják a CTG-t, amely hasznos az intrapartalis magzati distressz kifejlődésének kimutatására alacsony kockázatú terhességekben. Az intézetek több, mint a felében a tágulási szakban az alacsony/mérsékelt rizikó és reaktív felvételi teszt estén intermittáló CTG-ellenőrzést végeztek. Individuális rutin intermittáló ellenőrzést – beleértve az auscultatiót vagy CTG-t – az intézetek majdnem 1/3-ában végezték.

Folyamatos CTG ajánlatos az intézetek 27%-ában elhúzódó kitolási szak (20–60 perc) esetén. A fejbőrvérvizsgálatot diagnosztikus eszközként megkérdőjelezik, mondván, hogy gyakorlott ember CTG-értékelése elegendő. Az Egyesült Királyságban az összes szülésnek csak felében alkalmazzák. Érvként hozták fel, hogy a vérvétel és vizsgálati technika komplikált. Svédországban a sav-bázis értékek magyarázata csak az esetek felében helyes.

Jakobovits Antal dr.

A sürgősségi fogamzásgátló tabletta hatásossága a védekezés nélküli közösülés után 72–120 órával. Rodrigues, I. és mtsai (Department of Family Medicine, Local Center for Community Service, Laval, Quebec Canada H7M 2Y2, Kanada): Am J. Obstet. Gynecol., 2001, *184,* 531-537.

A szerzők 317 nőt vizsgáltak. Átlagos életkoruk 18 (14–38) év volt. Több, mint 80%-nak szabályos ciklusa volt. 90% nullipara volt. 131 nő a gyógyszert 72 órán belül és 169 pedig 72 és 120 óra között vette be a védelem nélküli közösülés után. Mindegyik nő 4 tablettát kapott, amelyek 50 mg etinil-ösztradiolt és 0,25 mg DL-norgesztrelt tartalmaztak. A 72 órás csoportban 1 (0,8%) és a 72–120 órásban 3 (1,8%) terhesség következett be. A 72 órás csoportban a hatásosság 87–90, a 72–120 órásban pedig 72–87%-os. A sürgősségi fogamzásgátló ezek szerint szignifikánsan csökkenti a terhesség kockázatát.

Jakobovits Antal dr.

Terhesség alatti tényezők, amelyek az iker-iker transzfúziós syndroma kimenetelét prognosztizálják. Taylor, M. J. O. és mtsai (Centre for Fetal Care, Queen Charlotte' s and Chelsea Hospital, Goldhawk Rd. London W6 OXG, Anglia): Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, *183,* 1023-1028.

A szerzők 3 év alatt 23 iker-iker transzfúziós syndromás terhességet tekintettek át retrospektív módon. A diagnózis idején 10 prognosztikai tényezőt vettek tekintetbe a kimenetelt illetően: 4-et a donorban, 2-t a recipiensben és 4-et a terhességben. 1. a köldökartériában hiányzó végdiasztolés áramlás, a húgyhólyag nem látható, anhydramnion és három percentilisnél kisebb magzatsúly; 2. pulzatilis köldökvéna, a ductus venosusban hiányzó vagy diastole végén retrográd áramlás a recipiensben, regurgitatio a tricuspidalis-mitralis szájadékban a recipiensben és 3. terhességi kor a vizsgálat idején, becsült diszkordáns magzatsúly, hiányzó arterio-arterialis anastomosis, spontán burokrepedés vagy cervixelváltozás a terhességben.

A 46 magzat közül 24 (52%) elhalt: 9 esetben mindkét magzat, 6 esetben az egyik (5 donor és 1 recipiens). Tizenöt terhesnél magzatvízpunctiót, 3-nál septostomiát és egynél mindkettőt végeztek. Két terhesnek digoxint adtak a recipiens szívelégtelenség (hydrops, cardiomegalia és gyenge kamrai funkció) miatt. Két terhes röviddel az iker-iker transzfúziós syndroma diagnózisa után a 28. és 34. héten szült. Szelektív befejezést 5 terhesnél végeztek.

A rizikótényezők teljes száma kedvezőtlen prognózist jelent. Ha 7 rizikótényező volt jelen, csak 32%-os volt a kilátás, hogy legalább az egyik magzat túlél. Ha rizikótényező nem volt jelen, 95%-os volt a valószínűsége, hogy legalább egy magzat túlél. A donor köldökartériájában a hiányzó vagy regurgitáló diastole végi áramlás a túlélés csekély kilátására utal.

Jakobovits Antal dr.

Toxikológia

Ólommérgezés okozta krónikus anaemia és hasi fájdalmak. Wolf, C., Binder, R., Barth, A. és mtsai (Klinische Abt., Arbeitsmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin IV. Währinger Gürtel 18–20. A-1090 Wien, Ausztria): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 556-558.

Ólommérgezés napjainkban ritkán fordul elő, leginkább foglalkozási ártalomnak tekinthető, jóllehet ezen kívül is észlelik hosszú latencia után amit szemléletes példával demonstrálnak.

A 60 éves férfi három évvel korábban került egy bécsi magánkórházba gastroenteritis gyanújával. Három napja észlelt akut obstipatiót, hasi görcsökkel és hányással együtt. Hasa puffadt, nyomásérzékeny, mája elérhető, a bőr és a nyálkahártyák halványak, vérnyomása 160/90 Hgmm volt. A betegnek normocytás normochrom anaemiája *(kvalitatív vérkép és a vvs.-ek morfológiája nincs megemlítve)*, vvs.-süllyedés 17/36 mm, egyéb leletei negatívak voltak. Üres hasi röntgenfelvételen a bélkacsok puffadtak, de folyadéknívók nem láthatók, ennek ellenére az ileum obstructiója vetődött fel, ezért exploratio történt és ileust állapítottak meg.

Adhaesiolysis és appendectomia után a hasat zárták. A posztoperatív szak normális volt, anaemia miatt vvs.-koncetratummal transzfundálták *(az anaemia etiológiáját nem vizsgálták)*. Három év múlva akut hasi tünetekkel másik kórházba került, de gyomorszonda levezetésével és infúziók hatására állapota újra javult. Ekkor paralyticus ileusra gyanakodtak, és hozzákezdtek az anaemia okának kiderítéséhez. Gyormor-bél vérzés kizárható volt. További vizsgálatra a klinikára helyezték, ahol porfirinkoncetrációja 1350 µg/l (norm. < 90 µg/l) volt a III. izomer jelentős emelkedésével. Mivel a lelet ólommérgezésre emlékeztetett, áthelyezték a belgyógyászati-üzem-egészségügyi osztályra. Célzott anamnézise során sem említette, hogy nehézfémekkel vagy kemikáliákkal lett volna dolga. Statusa azonos volt a korábbival a foghúson ólomszegély nem volt látható. Laboratóriumi vizsgálat eredményei ólommérgezést igazoltak: emelkedett szérumólom-koncentráció, vörösvértest-protoporfirin és csökkent delta-aminolevulinsavdehydratáz (ALA-D).

Kérdés, hogy mi volt az ólommérgezés oka, hiszen a beteg sosem érintkezett ólomtartalmú anyagokkal, az ivóvíz összetétele is normális volt. Mivel a beteg kereskedő, Magyarországról importált pirospaprikát, ahol évekkel korábban tömegmérgezést észleltek a paprikában talált (szennyező) ólomoxid következtében. Mivel feleségével együtt étkezett, ez a lehetőség is elesett. További kérdések kapcsán megemlítette, hogy háziorvosa szürke kenőcsöt rendelt, amivel kezeit és lábait folyamatosan kenegette. A kenőcs összetétele a következő: unguentum plumbi oxydati 30,0

- cera lanae 20,0
- oleum olivae 10,0
- balsam peruvianum 1,0

Most már biztos, hogy a felszívódott kenőcs ólomtartalma volt felelős tüneteiért. Négy napon át naponta 1 g kalcium-natrium-EDTA-t kapott perenteralisan, melynek hatására a vér ólomkoncentrációja gyorsan csökkent, végül meggyógyult.

Az üzemi higiéné javulásával ólommérgezés kivételesen fordul elő, elsősorban öntődék, akkumulátorokat, ólomport és -üveget előállító üzemek alkalmazottai veszélyeztetettek, a mérgezés kialakulás rendszeres szűrővizsgálatokkal megelőzhető. Későbbi vizsgálat azt is igazolta, hogy a beteg appendixének ólomtartalma 64 µg Pb/g szárazanyag, szemben a normális 1–2 µg Pb/g értékkel, ezért betegsége már az első műtét alkalmával is fennállt. A tájékoztató a gyógyszerek és tápszerek rendeléséhez Ausztriába 1994 óta lényegében változatlan, nem tér ki a hatásra és nem közli a melllékhatásokat vény nélkül kiadható készítmények, kenőcsök esetében *(a beteg háziorvosa által rendelt kenőcsöt többször kiváltotta)*.

A kazuisztika ilyen szempontból is tanulságos és azzal fejeződik be, hogy például Németországban és Svájcban nem találhatók a gyógyszerkönyvben ólomtartalmú készítmények, tapaszok stb., illetve ezeknek a rendelését semmilyen formában nem javasolják.

Bán András dr.

Trópusi medicina

Láz és kiütés földközi-tengeri szabadság után – mediterrán kiütéses láz („fievre boutonneusen"). Kreuzpaintner, G. és mtsa (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 523.

A mediterrán kiütéses lázat a Földközi-tenger környékén honos Rickettsia conorii okozza, és főleg nyáron a Rhipicephalus sanquineus kullancs csípése terjeszti, de vakarással is továbbvihető. A kórokozó az erek endotheljét károsítja, fokozza annak áteresztőképességét és a thrombocyták adhaerentiáját. A következmény gyulladás és az alvadási mechanizmus aktiválódása, amely után oedema, hypovolaemia, vasculitis, gócos microthrombusok és thrombocytopenia alakulnak ki.

A klinikai képet a hirtelen hidegrázással kezdődő láz, exanthema és a kullancscsípés helyén létrejött „fekete folt" triász jellemzi, fej-, izom- és ízületi fájdalmak, thrombocytopenia, proteinuria, microhaematuria és leukocyturia kíséretében. Különösen jellegzetes a petechialis maculo-papulosus kiütés. Gyakran magasak a májműködést jellemző laboratóriumi paraméterek és az LDH-aktivitás.

A szerzők spanyol, portugál és szicíliai útjáról hazatért három beteget ismertetnek. Az egyik kullancscsípést szenvedett, a másik kettő kullancsot távolított el a magukkal vitt kutyából. Az elsőnél a fekete folt hiánya megnehezítette a diagnózist, ezért sikertelen volt a penicillin. Csak ciprofloxacin vitte le a lázat 2 nap múlva. A második beteg doxycyclin után lett teljesen láztalan. A 3. beteg kórlefolyása enyhe volt, spontán láztalanná vált.

A „pattanásos kiütéses láz" rendszerint enyhén vagy észrevétlenül zajlik, de a 80-as években súlyos lefolyásokat is észleltek, vérzéses kiütésekkel, a comáig terjedő agyi zavarokkal és veseelégtelenséggel. Súlyosabb kórlefolyás 50 év feletti kor, diabetes mellitus, idült alkoholizmus és későn kezdett kezelés esetén.

A R. conorii-infekció rokonságban van más kiütéssel járó lázas betegségekkel. Csak szerológiai módszerrel különíthető el. A differenciáldiagnosztikában szóba jön a typhus abdominalis, meningococcus okozta sepsis, kanyaró, rubeola, mononucleosis infectiosa, syphilis II. typhus exanthematicus. A kórképet Párizs-

ban, Genfben és Frankfurtban is diagnosztizálták.

Terápiája doxycyclin, újabban kinolonok.

Kollár Lajos dr.

Tüdőtuberculosis

A fogva tartottak látens tbc-fertőzésének (LTBI) rövid rifampin + pyrazinamid kezelése. Bock, N. N. és mtsai (Division of TB Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Mailstop E-10, 1600 Clifton Rd. N. E. Atlanta, GA 30333, USA): Chest, 2001, *119*, 833-837.

A fogva tartottak között a tbc-s fertőzés lényegesen gyakoribb mint a normálpopulációban. Irodalmi adatok szerint a látens tbc-s fertőzés (tuberkulin pozitív, rtg. negatív) kéthónapos rifampin- + pyrazinamid- (2RZ-) és egyéves folyamatos INH-kezelése azonos hatású.

A szerzők a megyei börtön (16. legnagyobb az USA-ban) és a megyei tbc-központ együttműködésével kísérelték meg az LTBI megelőző antituberkulotikus kezelését, feltételezvén, hogy a 60 napos 2RZ-kezelés a fogva tartás ideje alatt megvalósítható. Ha ez nem sikerül, a kezelés a járóbeteg-ellátás keretei között befejezhető.

Az egyéves vizsgálati idő alatt 168 olyan tuberkulin pozitív és rtg. negatív személyt (közülük 2 volt HIV pozitív) kezeltek, akik esetében további 60 napos fogva tartás volt várható. a 60 napos 2RZ-kezelést 81 fő (48%) fejezte be, 74 (44%) a 60 nap eltelte előtt szabadult, 13 esetben (kb. 8%) mellékhatás (1 kóros májfunkciós próbák, 12 kisebb panaszok) miatt kellett a kezelést megszakítani. A terápia befejezése előtt szabadon bocsátottak (74 fő) 15%-a kereste fel a megyei tbc-központot, de a 60 napos kezelést senki sem fejezte be.

A 2RZ-kezelés alkalmazásának első évében négyszer annyian fejezték be a profilaktikus kemoterápiát (2RZ), mint az előző években (INH). A 2RZ-kezelés befejezésének arányát megfelelő szervezéssel (mielőbb elvégzett tuberkulinpróba és rtg.-felvétel, valamint ezek gyors értékelése alapján hozott terápiás döntés) tovább lehetne javítani. A 2RZ-kezelés folyamán csak kevés és enyhe mellékhatást észleltek.

A szerzők úgy vélik, hogy a nehezen elérhető/kontrollálható populációban a fogva tartás alatti 2RZ-kezelés feltétlenül ajánlható. Ennek a kezelési módnak komoly szerepe lehet a tbc felszámolásában.

Károlyi Alice dr.

BESZÁMOLÓK

A Kárpát-medence magyarlakta falvainak egészségügye az ezredfordulón (nemzetközi konferencia)

Felsőszentiván, 2001. június 15–16.

A bővített változatában „A Kárpát-medence magyarlakta falvainak születési, megbetegedési és halálozási jellemzői az ezredfordulón" címet kapott konferencia megrendezésére a felsőbácskai, Baja-közeli községnek a közelmúltban felújított, az alkalomra külön gonddal előkészített művelődési házában került sor. A Magyar Egészségügyi Társaság, a Felsőszentiváni Önkormányzat és a Szegedi Családorvosi Intézet közös rendezésében megvalósult konferencia fő témáit illetően az Orvosi Hetilapban megjelent konferenciaelőzetesre (2001, *142*, 216). Az együttesen 106 regisztrált résztvevő közül 46 határainkon túlról érkezett (Szlovák Köztársaságból 2 fő, Ukrajnából 5 fő, Romániából 24 fő, Jugoszláviából 9 fő, Szlovéniából 2 fő, Kanadából 2 fő és Svájcból 2 fő.

Nyitóelőadásában *Tongue, E.* (Lausanne), aki az International Council on the Alcohol and Addictions (ICAA) igazgatója volt a közelmúltig, világméretű nemzetközi kitekintést nyújtva, arra a tényre világított rá, hogy a szenvedélybetegségeknek és azok előállapotainak a népegészségügyet súlyosan érintő kérdései faluviszonylatban ez ideig jórészt megválaszolatlanok; nemzetközi összehasonlításra lehetőséget kínáló adatok alig állnak rendelkezésre.

Hajnal, F. és *Dobos, É.* (Szeged) – húszéves távlatban ismertetve a magyar lakosság rossz egészségi állapotát tükröző fontosabb adatokat – a helyzetet (többek közt) a lakosság széles köreinek gyenge egészségkulturájával, ill. az egészségügy (alapellátás) gyenge hatékonyságával magyarázzák (melynek hátterében az „erodálódó finanszírozás nem zárható ki").

Szabó, T. (Tapolca) 800 éves települések halálozását (egyházi anyakönyvek alapján) és e települések lakosságának élettartamát/felnőttkor elérésére vonatkozó esélyeit Mária Terézia korától napjainkig nyomon követve, egyrészt megállapítja, hogy a vezető és fontos halálokok előfordulási gyakorisága az egyes történeti korokban alapvető változásokon ment át, másrészt rámutat, hogy a felnőttkor elérésének esélyei akkor javulnak lényegesen, amikor a csecsemő és gyermekkori halandóság nagymértékben csökken.

Simek, Á. (Gara) a falusi lakosság szociális helyzetét és egészségügyi állapotának önértékelését egy FAKOOSZ-felmérés alapján vetette egybe, célként jelölve, hogy a levonható következtetések az egészségügyi ellátás javítását szolgálják.

Lavicska, K. (Jászkarajenő), aki több mint 3 évtizede ugyanazon község körzeti háziorvosa – amellett jó ideje tv-doktorként ismert és becsült –, működése kezdetétől napjainkig követte nyomon a község/praxislakosság demográfiai viszonyainak, megbetegedési és halálozási mutatóinak alakulását. Ezzel egyszersmind akár csak a rendelője orvostechnikai felszereltsége jóvoltából az idők folyamán jelentősen feljavult háziorvosi ellátás állomásait, nagy általánosságban a „tipikus magyar falu" kórrajzát vázolta. Adatok tömegének átnyújtásával alátámasztotta: a település lakossága folyamatosan fogy, egyre öregszik, a halálozás rendre meghaladja a születésszámot, a negatív szaporulat trendként mutatkozik, az alkoholizmus népegészségügyi súlyát illetően pedig a nyilvántartásba vett alkoholbetegek magas (cc. 7%) praxispopuláción belüli részaránya az iránymutató.

Szinte vádirattal felérők voltak *Pecz, E.* (Szaniszló) és *Orbán, J. J.* (Szilágyperecsen) előadásai. A többségében magyarlakta erdélyi falu, Szaniszló lakosságát 1989-től az ezredfordulóig mind a születésszám-csökkenés, mind a halálozásszám-emelkedés, mind az emigráció apasztja; a

mögöttes folyamatok lakosság-egészségügyi kihatásai mind ez ideig mérhetők, távlatokban meg nem becsülhetők. A Szilágyság valamikori „referens" községét az 50-es években még 4000 lelket számlált, 90%-ban magyarok lakta Kémert előbb a mezőgazdaság „szocialista" átalakítása, ill. Temesvár, Nagyvárad és Szatmár iparosítása tépázta meg; a mára 2000 alatti lakosságszámú zömében idős, ill. „nyomorúságos tsz-nyugdíjából (300 Ft) tengődő öreg" által lakott községbe „8 éve heti 1–2 alkalommal inkább csak missziós munkát végezni jár ki" Szilágyperecsenből az előadó. A faluban az orvosi teendőket – a születéstől a foghúzásig – két orvos-asszisztens végzi. A harmadik évezred nyitóévének első 5 hónapjában mindössze 2 terheség jutott a kiszálló orvos tudomására. „Általános apátia", „minden elképzelést felülmúló alkoholfogyasztás" jellemzi „a csodaszép fekvésű, valamikor *[Ref.: bizonyára a „Kárpátok Géniuszának" elgondolása szerint]* lerombolásra szánt falut", melynek „ujjászületésére nem sok a remény, ami nem csak gazdasági okokban, de a lakosság lelki összeroppanásában is keresendő".

Bedő, K. (Marosvásárhely) orvos- és asszisztenscsoportok által a felcsiki csángó Gyimesközéplokon, az alcsiki Sepsibükszádon és a háromszéki Barátos székely településen végzett helyszíni felmérés eredményeit ismertette előadásában. A klinikai laboratóriumi vizsgálatokkal kiegészített felmérésből kitűnt, hogy a csángó-székely konyha megtartotta ősi vonásait, az alkoholt rendszeresen fogyasztók aránya 35–44% között van, és a lakosság vérlipid-szintje magas.

A három erdélyi szerző előadását követően került sor *Péter, Á.* (Felsőszentiván) „Egy bácskai község alkohollal kapcsolatos halálozása 1987–2000 között" c. előadására. (A t. Olvasó az 1987–1999 közötti alkohollal kapcsolatos halálozási adatokat az Orv. Hetil., 2001, *142*, 497-502. oldalain megjelent, „Összefüggés a daganatos és az alkohollal kapcsolatos halálozás között egy bácskai községben" c. közleményből ismerhette meg.)

A június 15-én (pénteken) 14 órakor kezdődött konferencia e napi tudományos programjának zárásaként *Burány, B.* (Zenta) dr. Szenteleky Kornélra, a tragikusan rövid életű Ószivácon régtől örök álmát alvó körorvosra mindenekelőtt mint a vajdasági magyar irodalom Trianon utáni „megteremtőjére" emlékezett.

Június 16-ának reggelén a résztvevők megkülönböztetett érdeklődéssel várták egészségügyi miniszterünknek, *Mikola I.*-nak „A faluegészségügy jellemzői és esélyei az ezredfordulón" c. főreferátumát. Még ha a miniszter úr kevéssé respektálta is az előadáscímet, a résztvevőknek valóban megkülönböztetett élményt jelentett tőle személyesen hallani arról a népegészségügyi programról – amelynek az országgyűlés általi elfogadásáról rá 3 napra született (igenlő!) döntés – olyan emelkedett hangvételű előadás keretében, melynek eszmei mondandója volt: „az egészségmegőrzés hazafias, nemzeti tetté váljék!"

Kerekes, M. F. (Budapest) a rendszerváltozás – a társadalmi-politikai demokratizálódás és liberalizáció – sajnálatos negatív velejárójaként említette a szenvedélybetegségek, különösen az alkoholizmus és kábítószerhasználat jellegű kémiai addikciók hazánkban is erőteljesen jelentkezett „eszkalációját"; *Barabás, K.* (Szeged) a városi populációhoz képest rosszabb egészségállapotú falusi populáció egészségmagatartásának módosítására kidolgozott programokat vázolt; míg *Zsonda, L.* (Nyíregyháza) az országban is egyedülállónak tekinthető, Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében már felépített transztelefonikus konzultációs rendszer eddigi tapasztalatairól, ill. jövőbeni távlatairól szólva annak a reményének adott hangot, hogy a kiterjesztett programrendszernek országosan a háziorvosi rendelőkbe való telepítése által a területi betegellátás kórházi szintűre emelhető: a legkisebb településen élők számára is elérhetővé válik, hogy a legmagasabb színvonalú betegellátásban részesüljenek.

Hoyer, M. (Pécs) nevéhez fűződött a Közép-Európai Addiktológiai Együttműködés Egyesület bemutatása, *Lehotzky, H., Martonyi, E. és Pintér, S.* „Kövér, rendszeres és rendszertelen ciklusú leányok vércukor- és inzulinértékeinek összehasonlítása", ill. *Pintér, S.* „Fehérvérsejt-mentesített vérkészítmények alkalmazásának előnyei" c. előadásai zárták az együttesen 17 elhangzott referátum, ill. előadás sorát.

Az utóbbi, Szegedről jött előadók előadásait követően került sor a régióbeszámolókra. *Rózsa Molnár Ilona* (Zenta) a Délvidék, *Széman Péter* (Szilágysomlyó) Erdély, *Bajnok István és Kiss László* (Révkomárom) a Felvidék, Csik Ferenc távolmaradása folytán) *Bencze Gyula* (Beregszász) Kárpátalja, *Vass Vilmos* (Lendvavásárhely) pedig a Muravidék régiófelelőseként vázolta fel a régiójában az ezredfordulón uralkodó állapotokat. Noha az általuk elmondottaknak akár csak erősen kivonatos formában történő továbbnyújtása meghaladja a beszámoló kereteit, arra joggal tarthat igényt az egyes régiókban külön-külön is helyszíni tapasztalatot az utóbbi időszakban nem szerzett olvasó, hogy orientálódjék: noha a Délvidék egyes területeit formálisan is évekig tartó háború dúlta, mégis talán a legaggasztóbb a helyzet a Kárpátalján és Erdélyben, míg a Szlovéniában élő, viszonylag kislétszámú magyar helyzete, egészségügyi-ellátottsága, egyáltalán: életminősége a legkülönb.

A konferencia tudományos programját záró, *prof. Pintér Sándor* által moderált kerekasztal-megbeszélés nem csak az elhangzott előadások értékelésére, a tanulságok levonására, de a legfontosabb tennivalók lajstrombavételezésére, megoldási javaslatok csokorba gyűjtésére is szolgált.

A konferencia zárszavát mondott *Andrásofszky Barna*, a MET elnöke azon meggyőződését hangsúlyozta, hogy a maga nemében ez ideig páratlan, a Kárpát-medence magyarlakta falvainak kardinális népegészségügyi kérdéseivel különállóan elsőként foglalkozó konferencia csupán a kezdet, ám hagyományteremtő; akár évenkénti, akár kétévenkénti gyakorisággal, sort kell rá keríteni újra meg újra.

Péter Árpád dr.

„A valóban nagy embert lealacsonyítja a hiúság,
hiszen olyanok elismerését keresi, akik jóval alatta állnak."

Petri Gábor

HÍREK

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 legnagyobb gyógyszer-nagykereskedőktől rendelhetik meg.
Kérjük ajánlják betegeiknek!
BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
Sax Kft.
Tel.: 409-3643,
e-mail: saxkft@gepaard.net

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** idén is megrendezi a *„Fiatal Orvosok Fórumát" 2001. november 8-án és 9-én,* csütörtökön és pénteken *14 órakor* a kórház Auditóriumában.
Bírálóbizottság:
Elnök: *Prof. Dr. Bodó Miklós* egyetemi tanár
Dr. Cseh Ibolya főgyógyszerész
Dr. Demeter Jolán radiológus főorvos
Helye: A kórház Auditóriuma
1125 Budapest, Diósárok u. 1.

Budapesttől 50 km-re, **Acsa és társközségeiben** 800 fős *házi gyermekorvosi praxis működtetési joga* eladó. Központi ügyelet van.
Szolgálati lakás: 3 szoba összkomfort + galéria, tetőteres.
Érdeklődés az alábbi telefonszámokon:
06-27-340-097;
06-30-211-86-95

A **Budai Irgalmasrendi Kórház Kht (BIK)** és az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** *A Magyar Tudomány Napja* alkalmából *2001. november 5-én 14.30-kor* az ORFI Lukács Klubban (1023 Budapest, Frankel Leó u. 25-29.) közös tudományos ülést tart.
Program:
1. Az orvostanhallgatók részére kiírt reumatológiai pályázat díjainak átadása
2. Tudományos előadások:
Dr. Ujfalussy I., dr. Koó É., dr. Seszták M.: Ízületi aktivitásmérés arthritis psoriaticában (BIK-ORFI)
Dr. Farbaky Zs., dr. Budai I., dr. Bálint B.: Lágyrészduzzanatok – miben segíthet a mozgásszervi ultrahang diagnosztika? (BIK)
Dr. Kaposi N. P.: Az MR szerepe az osteochondritis dissecans diagnosztikájában (ORFI)
Minden érdeklődő kollégát szeretettel várunk.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Mohács Város Kórháza (Mohács, Szepessy tér 7.) igazgatója pályázatot hirdet a kórház *laboratóriumában 2 fő labor asszisztensi* munkakör betöltésére.
Pályázati feltételek:
– szakirányú végzettség
Bérezés: megegyezés szerint.
A munkakör azonnal betölthető.
Jelentkezés: *dr. Dénes László* igazgató főorvosnál. Telefon: (69) 511-150,
Fax: (69) 311-913

Jávorszky Ödön Városi Kórház (2600 Vác, Argenti Döme tér 1–3.) pályázatot hirdet *Csecsemő-gyermekosztályra 2 fő szakorvos* részére.
Pályázati feltételek:
– Szakvizsga bizonyítvány,
– Részletes szakmai önéletrajz,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.
Információ és pályázatok benyújtása:
Dr. Bodnár Attila főigazgató főorvos
tel.: 06/27 314-496

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház főigazgató főorvosa pályázatot hirdet szakorvosok részére, az alábbi munkakörökbe:
– *belgyógyász* (2 fő),
– *belgyógyász-kardiológus,* (1 fő)
– *szülész-nőgyógyász* (2 fő),
– *reumatológus,* (1 fő)
– *pszichiáter* (2 fő),
– *csecsemő- és gyermekgyógyász* (2 fő)
A pályázathoz csatolandó:
– iskolai végzettséget, szakképzettséget igazoló okirat másolata
– szakmai önéletrajz
– OONY és MOK tagsági igazolvány másolata
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
– működési bizonyítvány
Pályázati határidő: megjelenéstől számított 30 nap. Pályázatok benyújtása, érdeklődés: *Dr. Vargha Péter* főigazgató címén (9400 Sopron, Győri u. 15.).
Tel.: 06-99-311-340

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

GYORSAN
menetre készen

GYORS
tünetenyhülés[1]

GYORS
bakteriális eradikáció[2]

GYORS
felszívódás és penetráció

KRÓNIKUS BRONCHITIS AKUT EXACERBÁCIÓJÁBAN

Naponta 1x. Rendkívül jól tolerálható.

Avelox®

A **GYORS** légúti antibiotikum

Irodalom: 1. Landen H et al. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. *J Int Med Research* 2001; 29:51-60. 2. Wiedermann B. Pharmacodynamic activity of BAY 12-8039 in an in vitro model against Gram-positive and Gram-negative pathogens. Poster PO773, ECCMID 1999, Berlin

Hatóanyag: 400 mg moxifloxacinum filmtablettánként. **Indikációk:** krónikus bronchitis akut fellánglása; közösségben szerzett pneumonia, kivéve a súlyos pneumoniát; Akut bakteriális sinusitis. **Adagolás:** Napi adagja 1x1 400 mg; Krónikus hörghurut akut fellángolása: 5-10 nap; Közösségben szerzett pneumonia 10 nap; Akut sinusitis 7 nap. **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység, terhesség és szoptatás, gyermek- és serdülőkor, inakat érintő panasz vagy kinolon okozta inkárosodás, veleszületett vagy dokumentáltan szerzett QT szakasz megnyúlás, a só-víz háztartás zavar, klinikailag is jelentős bradycardia, klinikailag is jelentős szívelégtelenség csökkent balkamrai ejectiós frakcióval, szimptomatikus szívritmus-zavar; Nem adható olyan betegnek, akinek májfunkciója kóros vagy akinek kreatinin clearance értéke 30 ml/min/1,73 m2 alatt van, ill. ha a beteget dializálják. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Legalább 6 óra szünetet kell tartani az Avelox és az alábbi gyógyszerek bevétele között: fémet tartalmazó gyógyszerek, digoxint tartalmazó gyógyszerek, glibenclamidot tartalmazó gyógyszerek; óvatosan adható bradycardiát vagy hypokalaemiát okozó vagy QT meghosszabbodást indukáló gyógyszerekkel; A P-450 enzim által közvetített metabolikus interakció nem valószínű. **Mellékhatások 1-10%:** hasi fájdalom, fejfájás, szédülés, hányinger, hasmenés, hányás, emésztési zavarok, hypokalaemiás vagy hypocalcaemiás betegeken QT meghosszabbodás, az íz-érzés zavara, abnormális májfunkciós próbák. **Megjegyzés:** ❋❋ OGYI-T-7554/01 (5 x) OGYI-T-7554/02 (7 x) OGYI-T-7554/03 (10 x) Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 10.387/40/2000 **Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212-1540**

Bayer

KONGRESSZUSI HÍREK

2001. NOVEMBER–DECEMBER*

2001. november 2-3.: Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakasszisztensek és Szakápolók V. Országos Találkozója, Pannonhalma, Információ: Horváth Balázs dr., Győr-Sopron-Moson megyei Önkormányzat, Petz Aladár Kórháza, Gyermekaneszteziológia és Intenzív Terápiás Osztály, Tel.: 06-96-418-244

2001. november 8-9.: A Magyar Orvosi Kamara II. Etikai Konferenciája, Budapest, Információ: Ulbing István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 8-10.: Magyar Szívsebészeti Társaság VIII. Kongresszusa, Budapest, Információ: Szabolcs Zoltán dr., SE, ÁOK, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Tel.: 355-3611, Fax: 355-3885

november 8-10.: A Magyar gyermekorvosok Társasága és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság Gyermekpulmonológiai Szekciójának 2001. évi Tudományos Ülése, Kiskunhalas, Információ: Huri Anikó dr., Illés Ágnes dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 9.: A heveny gastrointestinalis vérzés - Az IASG Magyar Tagozatának éves tudományos ülése, Információ: Jakab Ferenc dr., Uzsoki u. Kórház Rendelőintézet, Tel./Fax: 220-9950, E-mail: Ferenc.Jakab@ella.hu

2001. november 9-10.: A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Magyarországi Szekciójának Tudományos Ülése, Szentes, Információ: Veszelovszky Iván dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 9-10.: Lillafüredi Pszichiátriai Napok, Miskolc-Lillafüred, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 9-10.: XX. Heves Megyei Orvos-gyógyszerész és X. Szakdolgozói Napok, Gyöngyös, Információ: Sebes Gábor dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 9-11.: Országos Sürgősségi Orvostani Kongresszus, Székesfehérvár, Információ: Szent György Kórház, Székesfehérvár, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 10.: III. Magyarországi Depotphorese Találkozó, Budapest, Információ: Humandent Bt., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 16.: „Fejfájás multidiszciplináris megközelítése" című interdiszciplináris fórum, Budapest, Információ: MOTESZ, Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918, E-mail: motesz@elender.hu, Internet: http://www.motesz.hu

2001. november 16.: Erzsébet Napi Ünnepi Tudományos Ülés, Hódmezővásárhely, Információ: Szűts Péter dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 16.: MGT Onkológiai szekciója 2001. második féléves szekcióülése, Jászberény, Információ: Pap Ákos dr., Kazsuba Attila dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 16-17.: Házi Gyermekorvosok Egyesületének VII. Szakmapolitikai Konferenciája, Budapest, Információ: Kádár Ferenc dr., Tel./Fax: 330-0900

2001. november 16-17.: Fiatal Sebészek Fóruma, Szeged, Információ: Balogh Ádám dr., Lázár György dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 22-24.: Magyar Onkológusok Társasága XXIV. Kongresszusa, Budapest, Információ: Naszály Attila dr., Tel.: 251-7333/2300

2001. november 23.: Új eredmények a CT és MRI diagnosztikában tudományos ülés, Berettyóújfalu, Információ: Soltz Gizella dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. november 28.: Az egészségpolitika aktuális kérdései, Budapest, Információ: Pauka Tibor dr., SE, ETK, Orvosi Népegészségtani Intézet, Tel./Fax: 350-2214

2001. november 28.: TENS alkalmazása (gyakorlati továbbképzés), Budapest, Információ: Hada Zsuzsanna dr., Prodimed Kft., Tel.: 388-9412

2001. november 29-30.: Szülésznők-Védőnők XII. Konferenciája, Budapest, Információ: Magyar Ápolási Egyesület Szülészнői Szekció – Magyar Védőnők Egyesülete – SE WHO Ápolási és Szülészнői Együttműködési Központ, Tel.: 322-3450/119, Fax: 344-6808

2001. november 30.: Dental Express Hungária Szimpózium, Budapest, Információ: Dental Express Hungária Kft., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. november: „Közlekedés, környezet, egészség" Konferencia, Budapest, Információ: Rudnai Péter dr., „Johan Béla" Országos Közegészségtani Intézet, Tel./Fax: 217-1910

2001. november 30-december 1.: 4. Osztrák-Magyar Gasztroenterológiai Találkozó, Bécs, Információ: Magyar Gasztroenterológiai Társaság, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. december 1.: A Petri Tanítványok Baráti Körének XVI. Tudományos Ülése, Szeged, Információ: Gervain Ferenc dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. december 6-8.: A Magyar Hypertonia Társaság IX. Kongresszusa és a XI. ABPM Szimpóziuma, Budapest, Információ: Farsang Csaba dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. december 8-9.: A Magyar Onkológusok Társasága Nagygyűlése, Székesfehérvár, Információ: Naszály Attila dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. december 11.: Hódmezővásárhelyi Radiológiai Délután, Hódmezővásárhely, Információ: Horváth István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. december 13.: Baross utcai Szülészeti Esték 42. Új szervezési trendek a szülészeti-nőgyógyászati ellátásban, Budapest, Információ: Papp Zoltán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

2001. 2001. december 14-15.: A Magyar Dermatológiai Társaság Vándorgyűlése, Budapest, Információ: Kárpáti Sarolta dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft., eplusl@mail.datanet.hu

* Kongresszusi híreinket a MOTESZ Kongresszusi Naptára, az É+L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. elektronikus hírlevele, valamint az Orvosi Hetilap Hírek rovata alapján állítottuk össze.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Epilepszia funkcionális képalkotó (PET és SPECT) vizsgálata
Borbély Katalin dr.

A thrombocyta-transzfúziók hatásának/hatástalanságának biológiai problémái
Nagy Sándor dr., Rácz Zoltán dr.

Retinsav hatása a citogenetikai remisszióra krónikus myeloid leukaemia interferonnal kezelt első krónikus fázisában
Egyed Miklós dr., Mihályfalvi Zita dr., Kollár Balázs dr., Rumi György dr., Keller Éva dr., Vass János dr., Fekete Sándorné

Első lépéseink a praeimplantatiós genetikai diagnosztikában: blastomerabiopsia
Fancsovits Péter, Bán Zoltán dr., Tóthné Gillán Zsuzsa, Urbancsek János dr., Papp Zoltán dr.

A diabeteses és hepaticus neuropathiák patomechanizmusa
Winkler Gábor dr., Kempler Péter dr.

Utazók thromboemboliája
Bihari Imre dr., Sándor Tamás dr.

Gastrointestinalis stromalis tumorok. Saját tapasztalatok 29 eset kapcsán
Sápi Zoltán dr., Kovács Rita Beáta dr., Bodó Miklós dr.

Első lépéseink a praeimplantatiós genetikai diagnosztikában: genetikai vizsgálatok
Bán Zoltán dr., Fancsovits Péter dr., Nagy Bálint dr., Kamaszné Haim Margit, Urbancsek János dr., Papp Zoltán dr.

A scientometria és a hazai szakirodalmi tev ékenység. Etikai és technikai kérdések
Fazekas Tamás dr., Varró Vince dr.

Az interferon-gamma aktivációs utak defektusai: a primer immunhiányos betegségek új csoportja
Erdős Melinda dr., Maródi László dr.

A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (LADA): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának része
Pánczél Pál dr., Hosszúfalusi Nóra dr., Bornemisza Beryll, Horváth Laura dr., Jánoskuti Livia dr., Füst György dr., Rajczy Katalin dr., Vatay Ágnes dr., Prohászka Zoltán dr., Madácsy László dr. Luczay Andrea dr., Blatniczky László dr., Halmos Tamás dr., Körner Anna dr., Szilvási István dr., Romics László dr.

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában
Kocsis Enikő, Forgács Attila dr., Márton Sándor

Anyai vegán diéta talaján kialakult csecsemőkori B_{12}-vitamin-hiányos macrocytaer anaemia idegrendszeri tünetekkel
Fogarasi András dr., Neuwirth Magdolna dr., Békési Andrea dr., Bocskai Edit dr.

Hogyan alakult a hályogműtés és refraktív sebészet helyzete Magyarországon az ezredfordulón
Salacz György dr., Ferencz Mária dr., Papp Melitta dr.

A gastrooesophagealis refluxbetegség fül-orr-gégészeti, foniátriai vonatkozásai
Horváth Emília dr., Taller András dr., Élő János dr.

Az oralis candidiasis (candidosis) molekuláris pathogenesise
Hermann Péter dr., Berek Zsuzsanna dr., Nagy Gábor dr., Kamotsay Katalin dr., Rozgonyi Ferenc dr.

Szervdonorok virológiai szűrése és a hazai lakosság Human cytomegalovirus átfertőzöttsége
Varga Marina dr., Görög Dénes dr., Kári Dániel, Fazekas János dr., Sárváry Enikő dr., Sulyok Balázsné dr., Perner Ferenc dr.

Porphyria cutanea tarda és hepatitis C-vírus
Emri Gabriella dr., Tornai István dr., Pósán Emőke dr., Seszták Tímea, Varga Viktória dr., Horkay Irén dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

Aflamin® filmtabletta

Hatóanyaga: az aceclofenac nemszteroid gyulladás-csökkentő és fájdalomcsillapító szer. A ciklooxigenáz enzim gátlásán keresztül megakadályozza a prosztaglandin szintézisét.
Felszívódás: Per os gyorsan és teljes mértékben, változatlan formában szívódik fel a gyomor-bél rendszerből. Táplálkozás a felszívódás sebességét lassítja, de mértékét nem befolyásolja.
Eloszlás: A beadást követően a maximális plazmakoncentrációt 1,25-3,0 óra alatt éri el. Megoszlási térfogata 25 liter. A synovialis folyadékba terápiás szinten, a plazmakoncentráció 57%-ának megfelelő mennyiségben kerül be. Magas arányban (>99%) kötődik a plazmafehérjékhez. Nagyrészt változatlan formában kering a plazmában, cirkuláló fő metabolitja a 4' hidroxi-aceclofenac.
Elimináció: Átlagos plazmafelezési ideje 4 óra. Az alkalmazott adag kb. 2/3-a választódik ki a vizelettel, főként hidroxi-metabolit formájában.
Az aceclofenac farmakokinetikája idős korban nem változik meg.

Hatóanyag: 100 mg aceclofenacum fehér színű, egyik oldalán „A" jelzéssel ellátott filmtablettánként.
Segédanyagok: glicerin-palmitosztearát, kroszkarmellóz, polividon, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, titán-dioxid, makrogol-sztearát 2000.
Javallatok: Gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew), valamint arthrosis esetén.
Ellenjavallatok: Aktív peptikus fekély vagy gasztrointesztinális vérzés. Terhesség alatt a 3. trimesterben történő alkalmazás ellenjavallt. Az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok esetén alkalmazható az előny/kockázat arány egyedi gondos mérlegelése után. (ld. Figyelmeztetés).
A hatóanyagra vagy egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentővel (pl. diclofenac) szembeni ismert túlérzékenység. Acetil-szalicilsav (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) vagy más nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett jelentkező asthma, urticaria vagy akut rhinitis. Súlyos szív-, vese- vagy májelégtelenség. Akut vérzések. Gyermekkori alkalmazás.

Adagolás: Megfelelő mennyiségű folyadékkal kell egészben lenyelni a tablettát. Egyidejű táplálkozás az Aflamin tabletta felszívódását lassítja, de nem csökkenti.

Felnőtteknek ajánlott adagolás

2-szer 1 tabletta naponta (reggel és este).
Gyermekek: nincs klinikai tapasztalat gyermekeknek történő alkalmazásról.
Idősek: Idős korban nem változik meg az Aflamin tabletta farmakokinetikája, így a felnőtteknek javasolt adagolás alkalmazható. Idős korban azonban fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni az Aflamin tablettát ugyanúgy, mint a többi nemszteroid gyulladáscsökkentőt, mert ebben a korosztályban nagyobb valószínűséggel fordul elő beszűkült veseműködés, cardiovascularis betegség vagy májfunkció-csökkenés és gyakran szednek egyidejűleg egyéb gyógyszereket is.
Enyhe fokban beszűkült vesefunkció esetén az adagolást nem kell módosítani, de mint egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentő esetében, fokozott ellenőrzés mellett. Májműködés zavara esetén az adagolást csökkenteni kell, kezdő napi adagként pl. 100 mg.
Mellékhatások: Nagy része reverzibilis és enyhe, főként gasztrointesztinális panaszok (dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger vagy hasmenés), alkalmanként gyengeségérzet is. Dermatologiai tünet a pruritus és bőrkiütés, elvétve abnormális májenzim-szint és emelkedett szérumkreatinin-szint jelentkezhet. Ha súlyos mellékhatás jelentkezne, az Aflamin tabletta szedését abba kell hagyni.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

(leggyakrabban ≥5%, alkalmanként <5%, elvétve <0,1%)
Gastrointestinum: leggyakrabban dyspepsia, hasi fájdalom; alkalmanként hányinger, hasmenés, flatulentia, gastritis, székrekedés, hányás, ulcerativ stomatitis; elvétve leírtak még: pancreatitist, melaenát is.
Központi és perifériás idegrendszer: alkalmanként gyengeségérzet, szédülés; elvétve paraesthesia, tremor.
Psychiatriai: elvétve depressio, alvászavar, somnolentia, álmatlanság.
Bőr, bőrfüggelék: alkalmanként pruritus, bőrkiütés, dermatitis; elvétve ekzema.
Máj és epe: alkalmanként májenzim-emelkedés.
Anyagcsere: alkalmanként BUN-emelkedés, szérumkreatinin emelkedése; elvétve alkalikus foszfatáz emelkedése, hyperkalaemia.
Cardiovascularis: elvétve oedema, palpitatio, lábgörcs, flush, purpura.
Légzőszervi: elvétve dyspnoe, stridor.
Vérképzőszervek: elvétve anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia.
Egyéb: elvétve fejfájás, fáradtság, arcoedema, meleg kipirulás, allergiás reakció, súlynövekedés, látászavar, ízérzészavar.
Gyógyszerkölcsönhatások: Az Aflamin emelheti a fenitoin, a digoxin, a lítium, a cimetidin, a mikonazol, a szulfafenazol, az amiodaron plazmakoncentrációját, valamint gyengítheti a diureticumok natriuretikus hatását.
Az Aflamin fokozhatja az anticoagulansok hatását. Együttadás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges.
Néhány esetben előfordulhat, hogy nemszteroid gyulladáscsökkentővel együtt alkalmazott antidiabeticum adagját módosítani kell, ezért egyidejű Aflamin-kezelés alatt célszerű a diabeteses betegek vércukorszintjének ellenőrzése. A ciklosporin és a tacrolimus immunsuppressansok nephrotoxicitását fokozza.
Plazmafehérjékhez nagy affinitással kötődő szerek, együtt-adásuk esetén: kiszorítás a kötőhelyekről. ACE-gátlókkal együtt adva, dehidrált beteg esetén megnövekszik az akut veseelégtelenség kockázata.
Az Aflamin tabletta és a metotrexát alkalmazása között legalább 24 órának kell eltelnie, mivel a nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett a metotrexát plazmaszintje megemelkedhet, toxikus hatása fokozódhat.
Acetilszalicilsavval (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) és egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentőt együttadva megnő a lehetséges mellékhatások gyakorisága, súlyossága. Káliummegtakarító diureticumok hyperkalaemiát okozó hatását fokozza.
Nem befolyásolta a bendrofluazid vérnyomásra gyakorolt hatását, ugyanakkor más antihypertensivummal együttadva nem zárható ki az interakció, a vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése.
Figyelmeztetés: Csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni abban az esetben, ha a beteg gasztrointesztinális betegségben szenved vagy anamnézisében peptikus fekély szerepel, továbbá beszűkült máj-, vese- vagy szívműködés mellett, valamint colitis ulcerosa, M. Chrohn, cerebrovascularis vérzések, porphyria, vérképzőszervi és véralvadási zavar, folyadékretentio vagy hypovolaemia, diureticumok alkalmazása esetén és a sebészeti műtétek lábadozó időszakában. A nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának tartama alatt, főként hosszantartó kezelés során, a vérkép, valamint vese- és májfunkció időszakos ellenőrzése szükséges.

Terhesség, szoptatás

Állatkísérletben egyes fajokon (pl. nyúl) az aceclofenac morfológiai elváltozást okozott néhány foetusban. Patkányban a teratogen hatás nem jelentkezett.
Epidemiologiai vizsgálatok alapján egyértelműen nem bizonyítható a nemszteroid gyulladáscsökkentők embriotoxikus hatása. Ezért az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok mellett, az előny/kockázat gondos egyedi mérlegelése alapján adható. A 3. trimesterben azonban a PG-szintetáz inhibitorok az uterus fájásrenyheségét és a ductus arteriosus Botalli idő előtti záródását okozhatják, ezért ezek a szerek a terhesség utolsó trimesterében nem alkalmazhatók.
Állatkísérletben (patkány) az aceclofenac értékelhető mennyiségben nem jelent meg az anyatejben, ugyanakkor nincs adat arra, hogy emberi anyatejben milyen mértékben kerül be. Ezért az aceclofenac alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt.

Járművezetés, illetve gépkezelés

Nemszteroid gyulladáscsökkentő szedése mellett gyengeség-érzet, szédülés vagy egyéb központi idegrendszeri tünet léphet fel. Ezért a kezelőorvosnak a betegen észlelt mellékhatások egyedi értékelése alapján kell meghatározni az esetleges korlátozás vagy tilalom mértékét.
Túladagolás: Nemszteroid gyulladáscsökkentővel történő akut mérgezés esetén supportiv és tüneti kezelés szükséges, speciális antidotuma nincs.
Aflamin tablettával történt túladagolásra humán adat nincs. Terápiás javaslat a mielőbbi gyomormosás és aktív szén alkalmazása. Lehetséges komplikációk: hypotensio, máj- és veseelégtelenség, convulsio, gasztrointesztinális irritatio, légzésdepressio. Forszírozott diuresis, dialysis vagy haemoperfusio hatása kétséges, miután a nemszteroid gyulladáscsökkentők magas arányban kötődnek a plazmafehérjékhez, valamint extenzív a metabolizmusuk.
Eltartása: szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.
Megjegyzés: Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)
Csomagolás: 30 db filmtabletta. (Richter)

OGYI-T.: Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15.566/40/98.
RGD.: 56718/H

Referencia:

Peris F. Bird HA, Serni U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis.
Eur J. Rheumatol Inflamm 1996; 16:37-45.

Yanagawa A et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo.
Jap J Rheumatol 1998;8:249-259

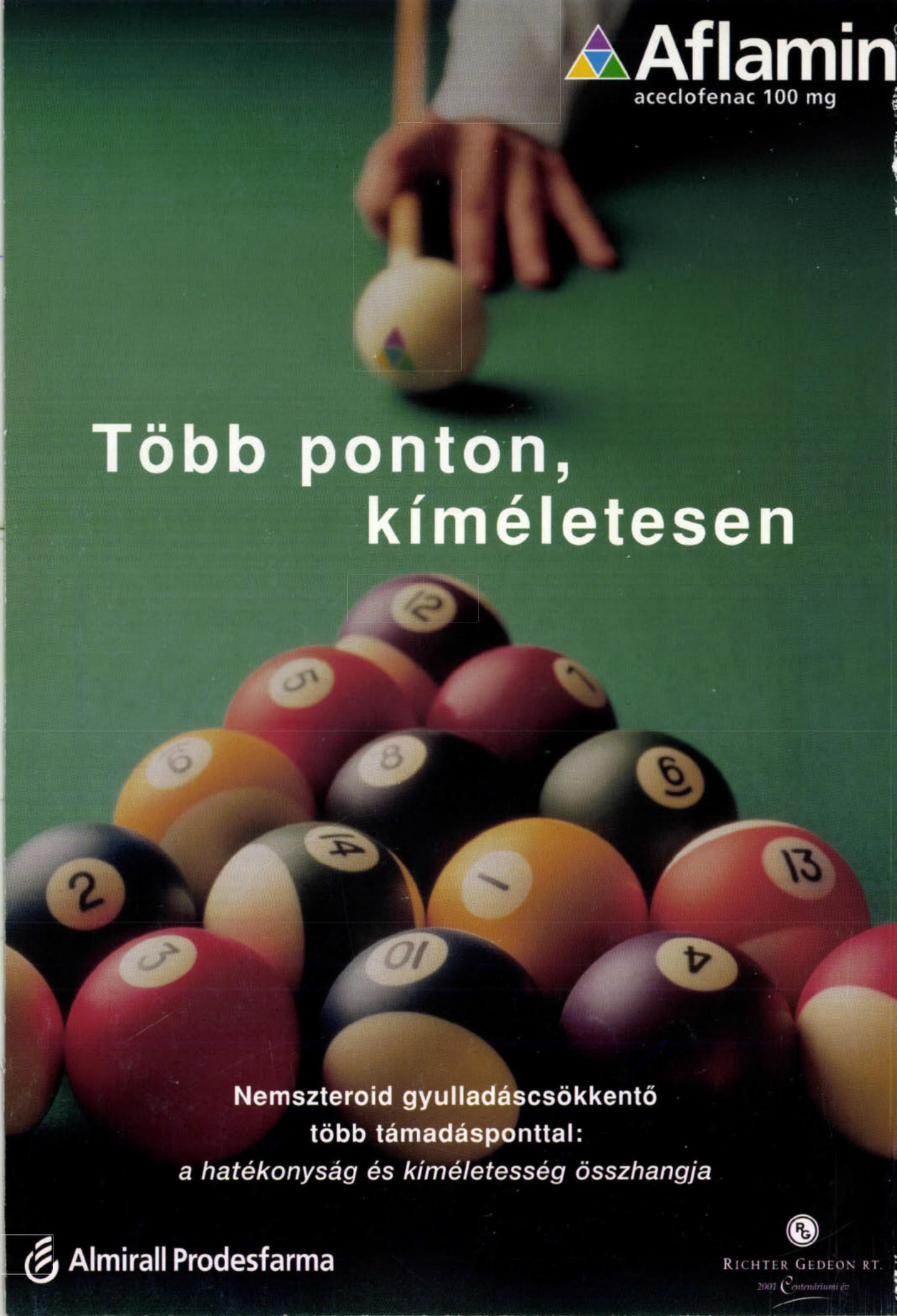
Gonzalez I, Carmna L, Diaz-Gonzalez F, et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils.
J Rheumatol 1996; 23: 723-9.

Lidbury PS, Vojnovic I, Warner TD. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Osteoarthritis and Cartilage. Fifth world congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4-6 October 2000. Volume 8, Supplement B. TH053

Cecchettin M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthrosis. A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum.
Clin Trials J 1988;25:144-51.

Gonzales E, de la Cruz C, de Nicolas R, et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis.
Agents Actions 1994;41:171-8.

RICHTER GEDEON RT. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat 431-4016, Orvostudományi Főosztály 431-5780


Aflamin
aceclofenac 100 mg
Több ponton,
kíméletesen
Nemszteroid gyulladáscsökkentő
több támadásponttal:
a hatékonyság és kíméletesség összhangja
Almirall Prodesfarma
RICHTER GEDEON RT.
2001 Centenáriumi év