ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 48. szám 2001. december 2.

490 Ft

Familiaris hypophosphataemiás rachitis 2659

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az oralis candidiasis (candidosis) klinikai mikrobiológiai és terápiás vonatkozásai 2667

Az aerob funkciós rendszer korlátai 2673

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Elzáródást okozó bal oldali vastag- és végbéldaganatok primer resectiója bélmosás nélkül 2681

HORUS

Pettenkofer, a közegészségtan (nem tévedhetetlen) pápája 2687

„Dioscorides írja, Matheolus bizonyítja" 500 éve született P. A. Mattioli orvosbotanikus 2690

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2693

BESZÁMOLÓK 2707

HÍREK 2707

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 48 • 2657–2712 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Aventis

Jó reggelt Imovane!



Imovane®
Zopiclonum

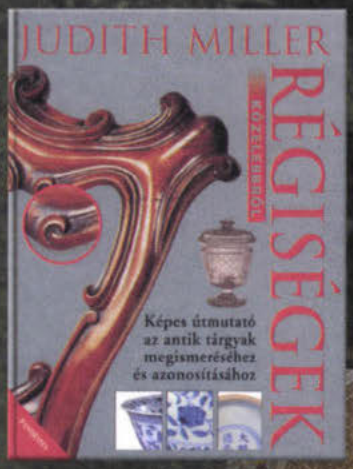
Ha az alvás minősége is fontos

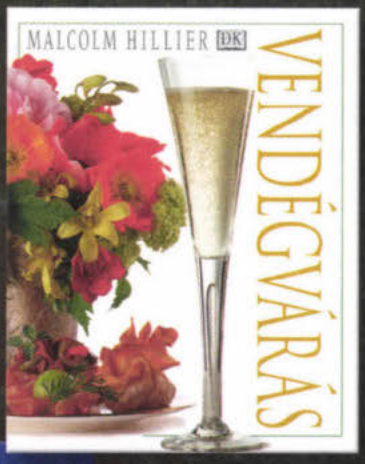
További információért forduljon irodánkhoz:

Aventis Pharma Kft. • 1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • www.aventis.hu
Tel: +36 (1) 250 83 20 • Fax: +36 (1) 250 83 25 • e-mail: hungary@aventis.com
Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást! (OGYI 2740/41/99)

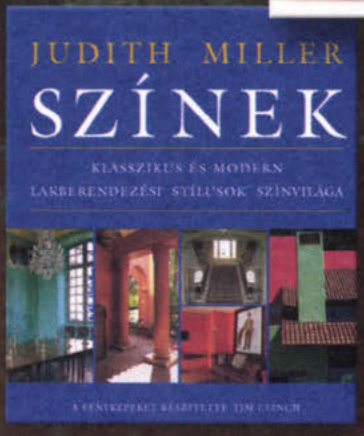
BrandCom

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
kínálatából











MEGRENDELŐLAP

Tisztelt Előfizetőnk!

Közeledik a karácsony. Ajándékvásárláskor ne felejtse el, hogy Önt a Medicina Könyvkiadó által megjelentetett könyvek árából **15%**-os kedvezmény illeti meg!

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

Tisztelt Előfizetőnk!

Megköszönjük, hogy 2001-ben figyelemmel kísérte az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent dolgozatokat, referátumokat. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink táborában tudhatjuk, ezért felhívjuk szíves figyelmét arra, hogy az Ön Orvosi Hetilap-előfizetése hamarosan lejár.

Ezt megújíthatja, ha az alábbi megrendelőlapot 2001. nov. 20-ig kitöltve visszaküldi a Medicina Könyvkiadó címére. A megrendelés beérkezése után csekket küldünk Önnek. Kérjük, dec. 15-ig fizesse be, hogy biztosítani tudjuk a lap folyamatos postázását.

Megrendelését várja és bizalmát köszöni

az Orvosi Hetilap kiadója,
a **Medicina Könyvkiadó**

Megrendelő: .....

.....

Név és cím, ahová az OH postázását kéri:

.....

.....

Megrendelem az Orvosi Hetilapot

☐ 2002. egy évre	előfizetési díj:	16 000 Ft
☐ 2002. első félévre	előfizetési díj:	9 000 Ft
☐ Külföldi megrendelés egy évre:		199 EUR

Kérjük nyomtatott betűvel kitölteni!

Nyugdíjas és orvostanhallgató előfizetőinknek – amennyiben nyugdíjszelvényük, illetve hallgatói jogviszonyuk igazolásának fénymásolatát a megrendelőlaphoz csatolják – az egy éves előfizetési díjból 50% engedményt adunk. A megrendelőlap beérkezése után csekket küldünk.

Egész évre szóló előfizetés esetén a tárgyévre **15%**-os ked-

BÉLYEG HELYE

MEDICINA
KÖNYVKIADÓ RT.

MEDICINA

1245 BUDAPEST 5 PF. 1012

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 48. szám – 2001. december 2.



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. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), 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 KÖZOS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 48. szám – 2001. december 2.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 2., 2001. Volume 142. No. 48.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Familiaris hypophosphataemiás rachitis
Reusz György dr. 2659

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az oralis candidiasis (candidosis) klinikai mikrobiológiai és terápiás vonatkozásai
Hermann Péter dr., Berek Zsuzsanna dr., Kamotsay Katalin dr., Nagy Gábor dr., Rozgonyi Ferenc dr. 2667

Az aerob funkciós rendszer korlátai
Apor Péter dr., Borka Péter dr. 2673

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Elzáródást okozó bal oldali vastag- és végbéldaganatok primer resectiója bélmosás nélkül
Lengyel László dr., Szakáts Tibor dr., Kóti Csaba dr. 2681

HORUS

Pettenkofer, a közegészségtan (nem tévedhetetlen) pápája
Szállási Árpád dr. 2687

„Dioscorides írja, Matheolus bizonyítja" 500 éve született P. A. Mattioli orvosbotanikus
Kiss István dr. 2690

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2693

BESZÁMOLÓK 2707

HÍREK 2707

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2708

OH-QUIZ 2709

Hypophosphatemic rickets
Reusz, Gy. 2659

REVIEW ARTICLES

Clinical microbiological and therapeutic aspects of oral candidiasis (candidosis)
Hermann, P., Berek, Zs., Kamotsay, K., Nagy, G., Rozgonyi, F. 2667

Limiting factors of aerob capacity
Apor, P., Borka, P. 2673

CLINICAL STUDIES

Primary resection of left-sided colon and rectal cancer obstruction without on table colonic lavage
Lengyel, L., Szakáts, T., Kóti, Cs. 2681

HORUS

Pettenkofer, (not unerring) pope of public health
Szállási, Á. 2687

„Dioscorides writes, Matheolus proves" P. A. Mattioli botanist-physician was born 500 years ago
Kiss, I. 2690

FROM THE LITERATURE 2693

CONGRESS REPORTS 2707

NEWS 2707

OH-QUIZ 2709

Familiaris hypophosphataemiás rachitis

Reusz György dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)

A familiaris hypophosphataemiás rachitis (FHR) X-kromoszómához kötötten öröklődő megbetegedés, melyet izolált renalis foszfátvesztés, következményes hypophosphataemia, rachitis és alacsonynövés jellemez. Kezeletlen esetekben a parathormon- és D-vitamin-szint normális. A FHR oka a PHEX-gén mutációja, amely egy cink-metalloproteáz enzim termelését kódolja. A PHEX-gén a csontokban és a mellékpajzsmirigyben expresszálódik, a vesében nem mutatható ki. A génproduktum feltehetően egy, a foszfáthomeostasisban szerepet játszó hormon (foszfotonin) inaktiválásában játszik szerepet. A foszfotonin, egyelőre ismeretlen mechanizmuson keresztül gátolja a renalis tubularis nátrium-foszfát-kotranszporter működését. Az endokrin hatás mellett a csontokon a PHEX-mutáció által közvetített autokrin és parakrin hatás is kimutatható. Az FHR terápiája a bővülő molekuláris genetikai ismeretek ellenére egyelőre tüneti, aktív D-vitamin-analógok és per os foszfát adásából áll, utóbbi mellékhatása lehet az általában nem progresszív nephrocalcinosis kialakulása. A hagyományos kezelés mellett történtek kísérletek növekedési hormon adásával, mely az elérhető végmagasságot pozitívan befolyásolja, de a betegségre eleve jellemző törzs/végtag aránytalanságot esetenként ronthatja. Mivel a kóros foszfátanyagcsere a növekedés lezárultával továbbra is fennáll, fontos e betegek további gondozása a késői csont-ízületi és fogászati szövődmények megelőzése, időben való felismerése, ill. kezelése érdekében. Ehhez gyermekgyógyász, belgyógyász, radiológus, szájsebész és ortopéd szakorvosokból, valamint a betegséget ismerő pszichológusból álló munkacsoport összehangolt munkájára van szükség.

Kulcsszavak: familiaris hypophosphataemiás rachitis, FHR, XLH, PHEX, PEX, metalloproteáz, HYP, kalcitriol, növekedési hormon

Hypophosphatemic rickets. Familiar hypophosphatemic rickets (FHR) is characterized by isolated defect of renal phosphate reabsorption, hypophosphataemia, rickets and poor growth. In untreated cases parathyroid hormone and calcitriol levels are normal. FHR is caused by mutations of the PHEX gene encoding a zinc-binding metalloprotease enzyme. PHEX is expressed in bones and the parathyroid gland but not in the kidney. The gene product is involved in the inactivation of a phosphate regulating hormone (phosphatonin). The presence of this hormone through unknown mechanisms decreases the sodium-dependent phosphate cotransporter in the kidney resulting in impaired phosphate transport. In addition the PHEX gene product exerts autocrine and paracrine effects on the bone. Despite recent advances in the understanding of the pathomechanism, treatment of FHR is still symptomatic. It consists of active vitamin D analogues and oral phosphate supplementation. Nephrocalcinosis is a well-known, usually non-progressive side effect of the conventional therapy. As shown by pilot studies, poorly growing children with FHR may benefit from the positive effect of human recombinant growth hormone (rhGH). However, rhGH treatment could aggravate the already existing tendency to disproportionate growth resulting in the overgrowth of the trunk. The disturbed phosphate homeostasis persists during the whole life span of the FHR patients. It is therefore essential to provide lifelong care, to prevent late skeletal and dental consequences or to treat them if already established. That care should be done by the teamwork of the pediatrician, internist, orthopedist, dentist and the psychologist.

Key words: familiar hypophosphatemic rickets, FHR, XLH, PHEX, PEX, metalloprotease, HYP, calcitriol, growth hormone

A hypophosphataemia okozta rachitishez számos, kórélettanilag különböző kórkép vezethet (5, 6, 10, 23, 40). Ezek egy része öröklött, más része szerzett megbetegedés *(1. táblázat)*

A továbbiakban az örökletes hypophosphataemiás rachitissel, annak is leggyakoribb, familiaris, X-kromoszómához kötötten öröklődő formájával (familiaris hypoposphataemiás rachitis = FHR, ill. angol nyelvterületen X-linked hypophosphataemia = XLH) foglalkozunk. Az örökletes hypophosphataemiás rachitisek differenciáldiagnózisát a *2. táblázat* mutatja be.

1. táblázat: A hypophosphataemia differenciáldiagnózisa

Örökletes formák

Hereditaer hypophosphataemiás rachitis(ek)
Renalis Fanconi-szindróma
1. típusú renalis tubularis acidosis
D-vitamin-dependens rachitis 1-es és 2-es típus
Primer hyperparathyreosis

Szerzett formák

Koraszülött osteopathia
D-vitamin-hiányos rachitis
Gyógyszer, toxikus ágens indukálta rachitis (carbamazepin, fenobarbital, difenilhidantoin, aminoglikozidok, 6-merkaptopurin)
Gyógyszer, toxikus ágens indukálta Fanconi-szindróma (kemoterápia, csontvelő-transzplantáció)
Tumorhoz társuló rachitis
Sjögren-szindróma, amyloidosis, myeloma multiplex
Egyéb: akut tubulusnecrosis, tubulointerstitialis nephritis, obstructiv uropathia

Rövidítések: 1,25HVD = calcitriol 1,25-dihidroxi-D-vitamin); ECE = endotelinkonvertáló enzim; FHR = familiaris hypophosphataemiás rachitis; GH = növekedési hormon; RhGH = rekombináns humán növekedési hormon; NEP = neutrális endopeptidáz; PHEX = phosphate regulating gene with homology to endopeptidases on the X chromosome (foszfátszabályozó gén, mely homológiát mutat az X-kromoszómán lévő endopeptidázzal); PTN = foszfotonin; PTNi = inaktivált foszfotonin; QCT = kvantitatív komputer tomográfia; RTA = renalis tubularis acidosis; XLH = X-kromoszómához kötött hypophosphataemia

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

2. táblázat: Az örökletes hypophosphataemiás rachitisek differenciáldiagnózisa

Megbetegedés	Öröklődésmenet	Jellemző különbségek az FHR-hez képest
FHR (FHR 1-es típus) (McKusick 307800)	X-domináns Xp22.1/PHEX	
X-recesszív hypophosphataemiás rachitis (FHR 2-es típus) Dent-féle betegség (McKusick 307810)	X-recesszív Xp11.22/ClCN5 (kloridcsatorna mutációja)	hypercalciuria, proteinuria, emelkedett 1,25HVD nephrocalcinosis, progresszív veseelégtelenség
Autoszomális domináns hypophosphataemiás rachitis (McKusick 193100)	Autoszomális domináns 12p13.3/?	klinikailag hasonló a FHR1-hez; esetleg későbbi manifesztáció, inkomplett penetrancia; terápia: per os foszfát és calcitriol
Hypophosphataemiás csontbetegség (McKusick 146350)	Autoszomális domináns ?/?	dominál az osteomalacia; terápia: calcitriol
Hereditaer hypophosphataemiás rachitis hypercalciuriával (McKusick 241530)	Autoszomális-recesszív ?/?	hypercalciuria, proteinuria, emelkedett 1,25HVD; nephrocalcinosis, nephrolithiasis terápia: per os foszfát
Autoszomális recesszív hypophosphataemiás rachitis (McKusick 141520)	Autoszomális-recesszív ?/?	nagyothallás, intracerebralis meszesedések, rövidebb distalis ujjpercek; terápia: per os foszfát, calcitriol

A betegség első leírása *Albright és munkatársaitól* származik (1), akik a szokásos D-vitamin-adagokra nem gyógyuló rachitisszel járó kórképet D-vitamin-rezisztens rachitisnek nevezték el. Az utóbbi évtizedben a kórkép patomechanizmusának egyre részletesebb megismerése kapcsán inkább az FHR ill. az XLH elnevezés terjedt el.

Az FHR előfordulása 1/25 000 lakos. Főbb jellemzői (6, 23, 26, 27, 35):
- izolált renalis tubularis foszfátvesztés,
- következményes hypophosphataemia,
- normális szérumkalcium,
- (a kezeletlen esetekben) normális parathormon- és 1,25-dihidroxi-D-vitamin-szintek,
- emelkedett alkalikus foszfatáz érték,
- rachitis alacsony- és disproportionalis növéssel.

Patomechanizmus. Újabb ismeretek

A betegséget sokáig izolált tubularis transzportzavarnak tartottuk. Ma már tudjuk, hogy a csökkent foszfátresorptio másodlagos jelenség, alapvetően regulációs zavarról van szó. Az FHR, az egyes ritka tumorokat kísérő osteomalacia és a hyperphosphataemiával valamint az extraossealis meszesedésekkel járó, de egyébként benignus ún. „tumoral calcinosis" kapcsán végzett kutatások egy új, a foszfátanyagcsere, valamint az osteoblastaktivitás szabályozásában szerepet játszó, eddig még nem teljesen felderített endokrin, autokrin-parakrin regulációs rendszer létezésére utalnak (7, 20).

Állatmodellek

A patomechanizmus feltárásában nagy segítséget jelentett két egérmodell, a *Hyp* és a *Gy* egértörzs, melyekben a humán megbetegedés megfelelőinek tartható állapot észlelhető. Az egereken végzett vesetranszplantációs vizsgálatok, melyek során egészséges egérbe (ún. vad törzs) *Hyp* egérből származó vesét, ill. *Hyp* egérbe vad törzsből származó vesét ültettek, meglepő eredménnyel jártak: a *Hyp* egérből származó vesét kapó egészséges egér nem vált hypophosphataemiássá, azaz a *Hyp* vese nem „vitte magával" a foszfátresorptio zavarát és megfordítva: az egészséges vesét kapó *Hyp* egér továbbra is *Hyp* fenotípusú maradt, tehát az egészséges vese *Hyp* környezetben foszfátvesztővé vált (21).

Érdekes, hogy ezt a jelenséget humán vonatkozásban már jóval korábban leírták: egészséges (a betegséget nem öröklő) leánytestvérből 47 éves, FHR-ben szenvedő, uraemiás fivérébe átültetett vese nem korrigálta a recipiens foszfátháztartását (19).

Endokrin hatásra utaltak azok a kísérletek is, melyeket egészséges és *Hyp* egér keringésének egyesítésével, parabiosisával végeztek. A megfigyelés szerint ilyenkor az egészséges egérben is hypophosphataemia alakul ki, a *Hyp* egér által termelt humorális faktor befolyásolja az egészséges vese foszfáttranszportját (17).

Mindezek az eredmények tehát a vesétől független szabályozó mechanizmusra utalnak.

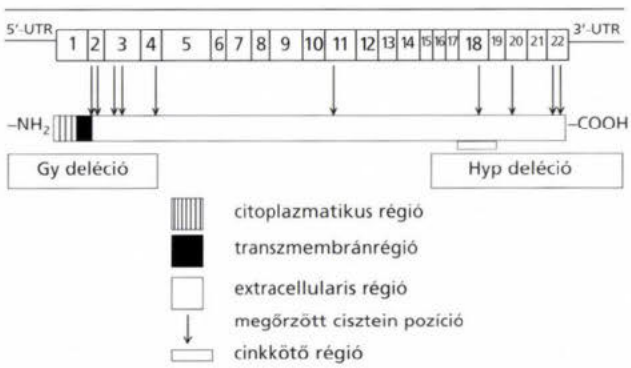
Foszfáttranszporter és a PHEX-gén

FHR-ben a renalis tubularis foszfáttranszport jelentősen csökkent. Kézenfekvő volt az a kezdeti feltételezés, hogy a betegség alapja a szállítófehérjében létrejött mutáció. Ugyanakkor renalis foszfáttranszporter (vesespecifikus, II. típusú, nátrium-foszfát-kotraszporter, Npt2) biokémiai jellemzői (V_{max}, affinitás a szubsztráthoz) nem térnek el a normálistól. Ezzel szemben az Npt2 fehérje mennyisége *Hyp* fenotípus esetén az egészségesnek csak mintegy 50%-a. Ez tehát nem magában a fehérjében, hanem a fehérje-expresszió szabályozásában létrejött hibát feltételez. Ugyancsak ezt támasztották alá azok a molekuláris genetikai vizsgálatok, melyek kimutatták, hogy a renalis foszfáttranszporter az 5q13. kromoszómarégióra (tehát nem az X-kromoszómára) lokalizált (36–39).

Az FHR létrejöttéért felelős gént végül egy erre a célra létrejött nemzetközi konzorcium találta meg 1995-ben, százötven, egymással rokoni kapcsolatban nem álló FHR család DNS-ének analízisével (14). A gént először PEX-nek, majd PHEX-nek nevezték el, ami feltételezett funkciójának angol rövidítésére utal (phosphate regulating gene with homology to endopeptidases on the *X* chromosome, azaz az X-kromoszómán található, az endopeptidázokkal azonosságot mutató, foszfátszabályozó gén).

A PHEX-gén 243 kilobázis méretű, 22 exonból áll. Aminosavszinten jelentős egyezést mutat a metalloproteáz

családba tartozó fehérjékkel, így a neutrális endopeptidázzal (NEP) valamint az endotelinkonvertáló enzimekkel (ECE-1 és ECE-2). Az endopeptidázok sejtmembránhoz kötött glikoproteinek. Rövid, N-terminális citoplazmatikus, valamint egy nagy, extracellularis peptidázaktivitással rendelkező régiójuk van. E hasonlóságok mellett közös jellemző még, hogy a működéshez elengedhetetlen egy cinkkötő régió, valamint 10 fejlődéstanilag konzervált ciszteinmaradvány az extracellularis régióban (14, 36). A PHEX-gén felépítését az *1. ábra* szemlélteti.



1. ábra: A PHEX-gén szerkezete (Tenenhouse nyomán, módosítva; 36)

Míg az NEP elsősorban peptidek proteolitikus inaktiválásában játszik szerepet (29), az ECE1 az endotelin-1 aktiválását végzi (41).

Mindezek alapján feltételezhető volt, hogy a PHEX-gén által kódolt fehérje a foszfáthomeosztázisban szerepet játszó peptidet/hormont aktivál vagy inaktivál. A patomechanizmus azonban még ma sem teljesen tisztázott.

A PHEX-gén expresszió ja és előfordulása különböző szövetekben

A PHEX-gén által kódolt mRNS legnagyobb koncentrációban a csontokban és fogakban (az osteoblastokban, ill. odontoblastokban), valamint újabb adatok szerint a mellékpajzsmirigyben mutatható ki. Vesében a PHEX/Phex mRNS nem expresszálódik (2, 4, 12, 30).

Hypophosphataemiás egérből származó csont átültetése egészséges egérbe nem vonja maga után a csontstruktúra javulását (8).

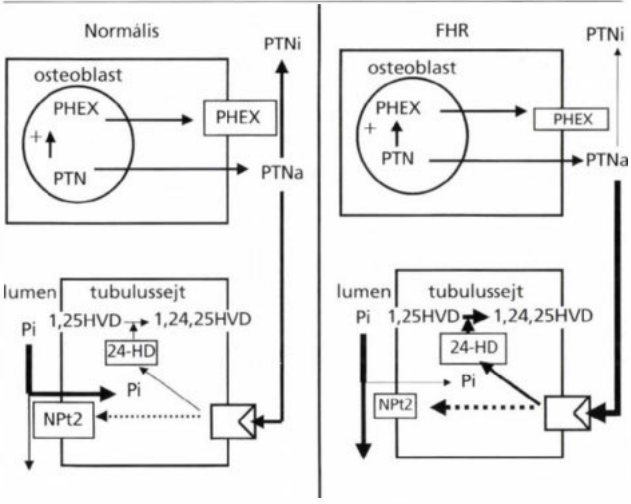
Stimulált osteoblast sejtkultúrában vizsgálták a PHEX/Pex mRNS megjelenését és annak időbeli viszonyát az osteoblastaktiválódást jelző egyéb paraméterekkel, így az osteocalcin-, parathormonreceptor-mRNS megjelenésével, ill. az alkalikus foszfatáz aktivitás mértékével (36). A PHEX/Phex mRNS maximális expressziója megelőzte a többi paraméter változását, valamint a csontszigetek mineralizálódását.

Ezek alapján a PHEX-gén nem csak a renalis foszfáttranszport szabályozásában játszik kitüntetett szerepet, hanem helyi, autokrin és parakrin hatást is gyakorol a csontosodás folyamatára (37). Ez egyben magyarázhatja azt a klinikai megfigyelést is, hogy az FHR-ben szenvedő betegek rachitise a konvencionális kezelés mellett gyógyul, ugyanakkor nem következik be lényeges felzárkózó növekedés („catch-up growth"), továbbá növekedésük aránytalan marad, a törzs növekedése a végtagokét meghaladja, a koponya jellegzetes formájú (dolichocephalus, előboltosuló homlok), azaz az osteoblastaktivitás (vagy annak regulációja) is zavart szenved (13).

A PHEX-gén feltételezett hatásmechanizmusa

A fent részletezett megfigyelések alapján a PHEX-gén, ill. az általa kódolt fehérje hatásmechanizmusára a következő munkahipotézis állítható fel (7, 20, 36, 41): Az osteoblastok egy, a foszfáthomeostasisra ható hormont termelnek (foszfotonin, az ábrán PTN), mely aktív formájának (PTNa) egy részét a PHEX-gén által kódolt endopeptidáz inaktiválja (PTNi). A fennmaradó aktív hormon a renalis tubulussejt receptorához kötődve szabályozza (gátolja) a tubulus apicalis membránján levő nátrium-foszfát-kotranszporter működését. Élettani körülmények között e gátlás mellett a tubularis foszfátresorptio (TPR) 80–90% körüli. A feltételezett mechanizmus szerint a PTN befolyásolja továbbá a renalis 24-hidroxiláz aktivitását, azaz az aktív D-vitamin degradálásának folyamatát.

FHR-ben a PHEX-gén funkciója csökkent, ezért a PTN inaktiválása csak részleges, sokkal nagyobb mennyiségű aktív hormon jut el a tubulussejtekig, ahol ennek megfelelően sokkal kifejezettebb a foszfáttranszport gátlása, valamint az 1,25-dihidroxi-D-vitamin (1,25HVD) inaktiválása. A foszfát nagyobb része a tubulusban marad és a vizelettel kiürül, emellett, bár az 1,25HVD-szint normális, az alacsony foszfátszinthez képest ez relatív hiányt jelez *(2. ábra)*. A PHEX mellékpajzsmirigyben játszott szerepe ma még nem teljesen tisztázott (7, 36).



2. ábra: A PHEX-gén hatásmechanizmusa (Drezner nyomán, módosítva; 7)

Klinikai kép

A klinikai tünetek a klasszikus esetekben általában a második-harmadik életév során manifesztálódnak. A gyermekek születési súlya, hossza normális, később azonban a növekedésben elmaradnak. Az első élethónapokban pozitív családi anamnézis esetén sem könnyű a diagnózist felállítani, mivel a szérumfoszfátszint csak 3–6 hónapos korban csökken a (korfüggő) normálérték alsó határa alá (3, 6, 23, 26).

Leggyakoribb prezentációs tünet az alsó végtagok elgörbülése (gyakrabban o-, ritkábban x-láb), a jellegzetes kacsázó járás. A rachitis további tünetei közül a rachitises karperec, rachitises olvasó gyakran megfigyelhetőek. A hossznövekedés lassul, a növe-

kedés aránytalanná válik. A tetania, izomgyengeség hiányzik (5, 6, 10, 40).

Ritkább prezentációs tünet, de a kórképhez gyakran társul késői dentitio, foggyökér-hypoplasia, fogzománcdefectus, carieses fogazat, állcsont-abscessusok, osteolyticus barna tumorok. A fogak eltérései gyakran a fogak gyors elvesztéséhez vezetnek, ezért a szájhigiéné és a fogászati gondozás a betegek kezelésének feltétlenül része kell legyen (3).

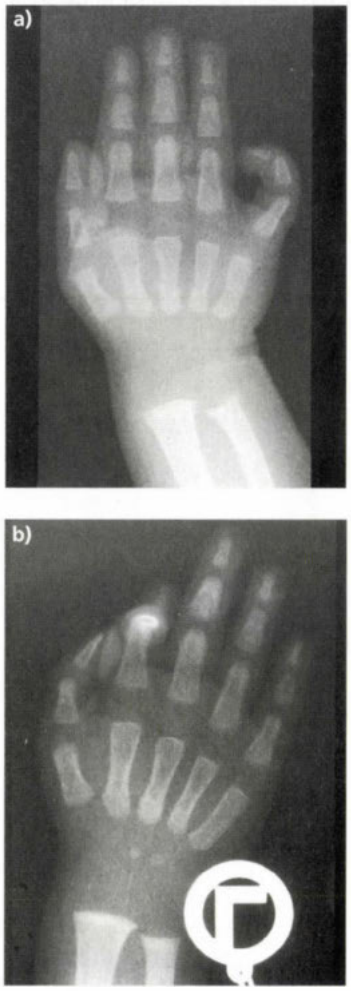
Ritkábban a betegség csak felnőttkorban manifesztálódik osteomalacia formájában (3, 25). Ugyanakkor a már gyermekkorban diagnosztizált betegekben felnőttkorban súlyos alsó végtag deformitások, ízületi panaszok, arthrosis alakulhatnak ki. Az osteomalacia mellett felnőttekre jellemző a csontok corticalis állományának megvastagodása, mely a paraspinalis szalagok, inak, enthesisek meszesedésével társul, következményes enthesopathiát okozva. Többek között ez is az oka annak, hogy FHR-es felnőttekben a lumbalis gerinc denzitási értékei a korban illesztett populáció átlaga felett lehetnek (l. később is). A corticalis megvastagodása, a csontdeformitások miatt a koponyán és gerincen az idegkilépéseknek megfelelően kompressziós tünetek alakulnak ki. A felsorolt tünetek egy részét a gyermekkorban megkezdett terápia folytatása enyhítheti, ill. meg is szüntetheti (l. a terápia fejezetet is) (3, 18, 23, 25).

Radiológiai tünetek

A radiológiai kép hasonló a D-vitamin-hiányos rachitishez. A metaphysis corticalisa elmosódott, kehelyszerű, kirojtosodott. Az epiphysis határai megszűnnek, az epiphysis-metaphysis-távolság kiszélesedik. A csontmagvak megjelenése késik. Az elváltozások a leggyorsabban növekvő csontokon, a distalis radiuson és femuron a legkifejezettebbek *(3 és 4. ábra)*. A bordaporcokon a felszaporodó osteoid szövet röntgenképen látható kiszélesedést okoz. A gyógyuló szakaszban a periostealis új csont a diaphysis körül rakódik le. A kezdődő calcificatio az átmeneti zónában látható, közte és a szabálytalan metaphysis között sugáratereszető terület keletkezik.



3. ábra: AP-irányú térdfelvétel. A femur distalis epiphysisfugája egyenetlen, lyticus és scleroticus területek váltakoznak. A tibia proximalis epiphysisfugája scleroticus



4. ábra: (a) Kéztőfelvétel 9 hónapos gyermeknél. A diagnózis felállításakor, a terápia megkezdése előtt: a kéztőcsontok fejlettsége 3 hónapos kor alatt. Az ulna epiphysisfugája kivájt, kiszélesedett, mészszegény. A csont distalis metaphysise görbületet mutat **(b)** Kéztőfelvétel 16 hónapos gyermeknél. Konvencionális (calcitriol és per os foszfát) terápia mellett a kéztőcsontok fejlettsége 6 hónapos kornak felel meg. Az epiphysisfuga ép, scleroticus

Jellemző a genu varum, coxa vara, de a renalis osteodystrophiával ellentétben az epiphysealis eltolódás ritka. A csontok szélesek, a corticalis vastag és gyakran rosszul elhatárolt. A betegek felénél a csontok scleroticusak. Gyakori a dolichocephalia, craniosynostosis, mely elsősorban a sutura sagittalist érinti.

Járulékos csontok megjelenése jellemző a betegségre, leggyakrabban a csukló területén (3, 10, 23).

Csontdenzitás-vizsgálat. A csontok ásványianyag-tartalmát az alapbetegségen kívül befolyásolja az alkalmazott terápia megkezdésének ideje, a kezelés időtartama, az esetleges másodlagos hyperparathyreosis. Korábban a korfüggő normálértékekhez hasonlított fotonabszorpciometriás (SPA-, ill. DEXA-) módszerrel a gyermekek csontsűrűségét csökkentnek

gondoltuk (22). A ma elfogadott álláspont szerint a lineáris, ill. planimetriás módszerekkel meghatározott denzitást az azonos testmagasságú gyermekek csontdenzitásával kell összevetni (32). E módszerrel az FHR-ben szenvedő (kezelt) gyermekek nagyobb részében mind a trabecularis, mind a corticalis denzitás normális, sőt esetenként fokozott (28). Ez megegyezik a kezelt felnőtt FHR-betegekben talált eredményekkel. *Berndt és mtsai* (5) vizsgálatsorozatában 17 betegből 13-ban normális, egyben csökkent, háromban pedig emelkedett volt a lumbalis gerincen DEXA-módszerrel mért csontdenzitás. Ugyanezen vizsgálatban lényegében azonos eredményt adott a kvantitatív komputer tomográfiás (QCT) módszer is. A nem kezelt felnőtt betegek csontdenzitása szignifikánsan alacsonyabb a kezeltekénél.

Az osteodenzitometriás eredmények értékelésénél szem előtt kell tartani, hogy a csontdenzitás csak közvetett kapcsolatban áll a csontszerkezettel és a csontok minőségével, ezért még a legújabb QCT-vel meghatározott értékek interpretálása is óvatosságot igényel (28, 32).

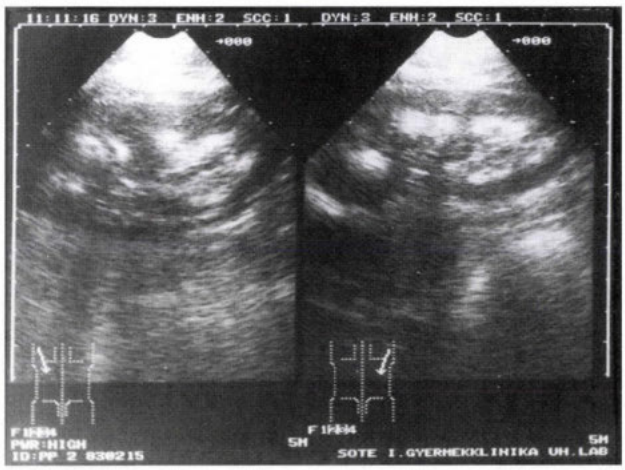
A *diagnózis* a rachitis felfedezését követően a D-vitamin-hiány, valamint a kombinált tubularis foszfátzavar (Fanconi-szindróma, RTA-1) kizárása után a hypophosphataemia, normocalcaemia, normális PTH- és emelkedett alkalikus foszfatáz szint együttes jelenlétén, valamint a familiaris előforduláson alapszik (6, 23, 26, 27). A betegség relatív ritkasága miatt helyes, ha a vizsgálatok és a gondozás erre szakosodott központok irányításával történik (3). A fent említett szövődmények és következmények miatt a vizsgálatokban gyermekgyógyász mellett gyermeknefrológus, ortopéd szakorvos és szájsebész szakorvos is részt kell vegyen.

Terápiás lehetőségek

Az FHR hagyományos terápiája nagy adagú (több tízezer egység) D-vitamin és per os foszfát adásán alapult (6, 10). A zsírban oldódó és a zsírszövetben hosszan tárolódó D-vitamin túladagolásának nagy veszélye miatt rövidebb felezési idejű és hatástartamú D-vitamin-analógok adásával is próbálkoztak. E területen hazánkban is korai és úttörő munkák születtek (5, 40). A ma elfogadott terápia vízben oldódó, aktív D-vitamin-analógokat (1-hidroxi-D-vitamin, 1,25-dihidroxi-D-vitamin) és szájon át foszfátpótlást alkalmaz. Utóbbi történhet vízben oldódó pezsgőtabletta (Phosphate Sandoz®), vagy gyógyszertárban készített oldat formájában (9, 16, 24).

A szájon át adott foszfát gyorsan felszívódik, a vizelettel gyorsan kiürül, ezért az adagot általában napi 5 egyenlő részre osztjuk. A foszfát adásával a szérumfoszfátszintnek csak kisfokú emelése érhető el, nem várható annak teljes normalizálása. Ugyanakkor e kisfokú foszfátemelkedés is ellenregulációként a mellékpajzsmirigy fokozott működését indukálja, másodlagos hyperparathyreosis alakulhat ki. A calcitriol (Rocaltrol®, Roche) a kalcium és foszfát intestinalis absorptiójának fokozása mellett részben e szekunder hyperparathyreosis gátlására is szolgál (16, 24).

A kezeletlen FHR-betegek klinikai képéhez nem tartozik hozzá nephrocalcinosis kialakulása. Ugyanakkor a nagy adagú D-vitamin, majd az aktív D-vitamin-analógok és per os foszfátpótlás bevezetése után a vesében a kalcium kicsapódása gyakorivá vált, egyes sorozatokban a betegek kétharmadát, háromnegyedét érintette (3, 11, 26, 27) (5. ábra).



5. ábra: Nephrocalcinosis ultrahang vizsgálati képe, longitudinalis metszetben: echodenz pyramisok

E nephrocalcinosis az esetek többségében a fiatal korban, intenzív terápiában részesült gyermekeknél alakult ki. Általában nem vezet progresszív vesefunkció-romláshoz, néhány esetben azonban veseelégtelenség kialakulását is megfigyelték. A meszesedést kezdetben a D-vitamin túladagolására, hypercalcaemiára vezették vissza. Vizsgálataink alapján a vizelettel ürülő kalcium mellett az oldhatatlan sók kicsapódásában az anionok (foszfát, oxalát) is alapvető szerepet játszanak. Megfigyelésünk szerint azoknál a betegeknél alakult ki nephrocalcinosis, akik esetében a napi anorganikus foszfátbevitel a 70–100 mg/kg-ot meghaladta. Ma a terápia irányítása során a szérumkalciumszint és a vizelettel történő kalciumürítés monitorozása mellett a foszfátbevitelt a fenti értékben korlátozzuk. A betegek követéséhez a rendszeres ultrahangos monitorozás is hozzátartozik (26, 27).

Kérdés, mi történjen a gyermekkorból kinőtt betegekkel, kell-e a növekedés lezáródása után a terápiát folytatni. Azok a megfigyelések, hogy felnőttkori FHR-ben a csontfájdalmakat a calcitriol- és foszfátterápia enyhíti, a csontdenzitás pedig a kezelt esetekben magasabb értéket mutat, a kezelés szükségessége mellett szólnak (3, 18, 25).

A hagyományos kezeléssel az esetek többségében a rachitis uralható, a betegek növekedése és testmagassága azonban szignifikánsan elmarad a populációban várhatótól (23, 24, 35). Az esetek egy részében – a konvencionális terápia ellenére – kifejezett alsóvégtag-deformitások alakulnak ki, melyek ortopédiai korrekciót tehetnek szükségessé. A megfigyelések szerint a műtétet igénylők végmagassága jelentősen

elmarad a belgyógyászati kezelésre jól reagálók magasságától. E jelenségre két magyarázat is adódik: egyrészt maga a műtét is befolyásolhatja az epiphysis növekedési zóna integritását, másrészt feltehetően azoknál a betegeknél alakul ki a súlyos, korrekciót igénylő deformitás, akik eleve a betegség súlyosabb formájában szenvednek (35). Prospektív vizsgálat e területen – részben a kis esetszám miatt – nem történt. A fentiek miatt is fontos az új kezelési módok és lehetőségek keresése, melyek a betegek rehabilitációját is elősegíthetik.

A növekedési hormon kezelés indikációját újabban olyan betegcsoportokra is kiterjesztették, ahol nincs igazolható GH hiány, így alkalmazzák idült veseelégtelenségben, ill. Turner-szindrómában is a növekedési elmaradás terápiájára. Az FHR-es betegek esetében normális GH-secretióról számoltak be (33), bár az általunk gondozott betegek között előfordult GH-hiány is. A betegség ritkasága és a kis beteganyag miatt az FHR-betegek rhGH-kezeléséről csak kevés adat áll rendelkezésre (15, 28, 31, 34). Egy hat betegen végzett vizsgálat során a GH-terápia bevezetése minden betegünkben a növekedés gyorsulását hozta magával, ugyanakkor egyes esetekben a törzs növekedése a végtagnövekedést arányában meghaladta (28). Ezen adatok egybecsengenek *Haffner és mtsai* megfigyeléseivel, melyek szerint a GH-kezelés fokozhatja a betegekben eleve meglevő törzs/végtag aránytalanságot (13). Emellett GH-kezelés hatására a csontmineralizáció fokozódása is megfigyelhető. A GH-kezelés kismértékben, szignifikánsan és tartósan megemeli a szérumfoszfátszintet (28, 31).

Összefoglalva – bár a FHR patomechanizmusának egyre több részlétét ismerjük meg, a terápia egyelőre csak tüneti. A kezeléssel a rachitises tünetek enyhíthetők, gyógyíthatók; azért is fontos annak korai bevezetése, hogy a definitív görbületeket megelőzhessük. A kezelés a hossznövekedést és a végső testmagasságot is pozitívan befolyásolhatja. Ugyanakkor az anyagcsere-paraméterek szoros ellenőrzésével törekednünk kell a mellékhatások, elsősorban a nephrocalcinosis megelőzésére. A betegek hosszú távú rehabilitálása csak akkor lehet optimális, ha elkötelezett, a betegség kezelésében járatos orvoscsapat vesz abban részt.

Köszönetnyilvánítás: A röntgen- és ultrahangfelvételeket Kis Éva dr. bocsátotta rendelkezésükre. A munka OMFB- (TéT D-5/1998), OTKA- (T-031986) és ETT- (299/2000) pályázatok támogatásával készült.

Kiegészítés a korrektúránál: Újabb adatok szerint tumoros osteomaláciában egy fibroblaszt növekedési faktor (FGF23) a PHEX fehérje substrátjaként felelős a hypophosphataemiás elváltozásokért. FHR-ben szerepe még vitatott. (*Bowe, A. E., Finnegan, R., Jan de Beur, S. M. és mtsai:* FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2001, *284*, 977-981.)

IRODALOM: 1. *Albright, F., Butler, A. M., Bloomberg, E.:* Rickets resistant to vitamin D therapy. Am. J. Dis. Child, 1937, *54*, 529-547. – 2. *Beck, L., Soumounu, Y., Martel, J. és mtsai:* Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. J. Clin. Invest., 1997, *99*, 1200-1209. – 3. *Berndt, M., Ehrich, J. H. H., Lazovich, D. és mtsai:* Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. Clin. Nephrol., 1996, *45*, 33-41. – 4. *Blydt-Hansen, T. D., Tenenhouse, H. S., Goodyer, P.:* PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia. Pediatr. Nephrol., 1999, *13*, 607-611. – 5. *Czirbesz Zs., Valády A., Varga T.:* Kísérlet a D-vitamin-resistens rachitis prognosisának javítására. Orv. Hetil., 1972, *113*, 1048-1055. – 6. *Dóber I., Soltész Gy., Keresztes M.:* Hypophosphataemiás D-vitamin-resistens rachitis. Orv. Hetil., 1983, *124*, 1623-1627. – 7. *Drezner, M. K.:* Phex gene and hypophosphatemia. Kidney Int., 2000, *57*, 9-18. – 8. *Ecarot-Charrier, B., Gloreux, F. H., Travers, R. és mtsai:* Defective bone formation by transplanted Hyp mouse bone cells into normal mice. Endocrinology, 1988, *123*, 768-773. – 9. *Friedman, N. E., Lobaugh, B., Derzner, M. K.:* Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X-linked hypophosphatemia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1993, *76*, 839-844, – 10. *Glorieux, F. H., Scriver, C. R., Reade, T. M. és mtsai:* Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. N. Engl. J. Med., 1972, *287*, 481-487. – 11. *Goodyer, P. R., Kronick, J. B., Jequier, S. és mtsai:* Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. Pediatrics., 1987, *111*, 700-704. – 12. *Grieff, M., Mumm, S., Waeltz, P. és mtsai:* Expression and cloning of the human X-linked hypophosphataemia gene cDNA. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, *231*, 635-639. – 13. *Haffner, D., Wühl, E., Blum, W. F. és mtsai:* Disproportionate growth following long-term growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphataemia. Eur. J. Pediatr., 1995, *154*, 610-613. – 14. *HYP Consortium:* A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hyophosphatemic rickets. Nat. Genet., 1995, *11*, 130-136. – 15. *Lanes, R., Harrison, H. E.:* Growth hormone therapy in a poorly growing child with hypophosphatemic rickets. J. Endocrinol. Invest., 1990, 13, 833-837. – 16. *Latta, K., Hisano, S., Chan, J. C.:* Therapeutics of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr. Nephrol., 1993, *7*, 744-748. – 17. *Meyer, R. A., Meyer, M. H., Gray, R. W.:* Parabiosis suggests a humoral factor involved in X-linked hypophosphatemia in mice. J. Bone. Res. 1989, *4*, 493-500. – 18. *Mikó I., Reusz Gy., Poór Gy.:* X-kromoszómához kötött hypophosphataemiás rachitis családi előfordulása. Magyar Rheumatológia, 2000, *41*, 103-109. – 19. *Morgan, J. M., Hawley, W. L., Chenoveth, A. I. és mtsai:* Renal transplantation in hypophosphatemia with vitamin D-resistant rickets. Arch. Intern. Med., 1974, *134*, 549-552. – 20. *Nelson, A. E., Robinson, B. G., Mason, R. S.:* Oncogenic osteomalacia: is there a new phosphate regulating hormone: Clin. Endocrinol., 1997, *47*, 635-642. – 21. *Nesbitt, T., Coffman, T. M., Griffith, R. és mtsa:* Crosstransplantation of kidneys in normal and Hyp mice. Evidence that the Hyp phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. J. Clin. Invest., 1992, *89*, 1453-1459. – 22. *Oliveri, M. B., Cassinelli, H., Bergada, C. és mtsa:* Bone mineral density of the spine and of the radius shaft in children with X-linked hypophosphataemic rickets. Bone Miner., 1991, *12*, 91-100. – 23. *Patzer, L.:* X-chromosomal vererbte hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes). Monatschr. Kinderheilk., 2000, *148*, 564-571. – 24. *Petersen, D. J., Boniface, A. M. és mtsai:* X-linked hypophosphatemic rickets: a study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy. J. Bone Miner. Res., 1992, *7*, 583-597. – 25. *Radó J., Haris Á., Szebenyi B.:* Felnőttkori, nemhez kötötten öröklődő családi hypophosphataemiás osteomalacia. Orv. Hetil., 1997, *138*, 1683-1688. – 26. *Reusz, G. S., Hoyer, P. F., Lucas, M. és mtsai:* X linked hypophosphataemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis. Arch. Dis. Child, 1990, *65*, 1125-1128. – 27. *Reusz, G. S., Latta, K., Hoyer, P. F. és mtsai:* Evidence suggesting hyperoxaluria as a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated rickets. Lancet, 1990, *335*, 1240-1243. – 28. *Reusz, G. S., Stubnya, G., Horváth, Cs. és mtsai:* X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone. Pediatr. Nephrology, 1997, *11*, 573-577. – 29. *Roques, B. P., Noble, F., Daugé, V. és mtsai:* Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental clinical pharmacology. Pharmacol. Rev., 1993, *45*, 87-146. – 30. *Ruchon, A. F., Marcinkiewicz, M., Siegfried, G. és mtsai:* Pex mRNA expression is localized in developing mouse osteoblasts and odontoblasts. J. Histochem. Cytochem., 1998, *46*, 459-468. – 31. *Saggese, G., Baroncelli, G. I., Bertelloni, S. és mtsa:* Growth hormone secretion in poorly growing children with renal hypophosphataemic rickets. Eur. J. Pediatr., 1994, *153*, 548-555. – 32. *Schönau, E., Wentzlik, U., Michalk, D. és mtsa:* Is there an increase of bone

density in children? Lancet, 1993, 342, 689-690. – 33. *Seikaly, M. G., Baum, M.:* Stimulation of growth hormone secretion in children with X-linked hypophosphatemia. Pediatr. Nephrol. 1995, *9*, 751-752. – 34. *Shaw, N. J., Sharp, C., Davie, M.:* Growth hormone and hypophosphataemic rickets. Arch. Dis. Childhood, 1995, *72*, 543-544. – 35. *Stickler, B. G., Morgenstern, B. Z.:* Hypophosphatemic rickets: final height and clinical symptoms in adults. Lancet, 1995, *ii*, 902-905. – 36. *Tenenhouse, H. S.:* X-linked hypophosphataemia: A homologous disorder in humans and mice. Nephrol. Dial. Transplant., 1999, *14*, 333-341. – 37. *Tenenhouse, H. S., Gauthier, C., Martel, J.:* Pex mRNA expression in murine osteoblasts correlates with alkaline phosphatase activity, nodule formation and calcification. J. Bone Miner. Res., 1997, *12*, S395 (abstract). – 38. *Tenenhouse, H. S., Roy, S., Martel, J. és mtsa:* Differential expression, abundance and regulation of Na^+-Phosphate cotransporter genes in murine kidney Am. J. Physiol., 1998, *44*, F527-F534. – 39. *Tenenhouse, H. S., Scriver, C. R., McInnes, R. R. és mtsa:* Renal handling of phosphate in vivo and in vitro by the X-linked hypophosphatemic male mouse. Evidence for a defect in the brush border membrane. Kidney Int., 1978, *14*, 236-244. – 40. *Turay P., Kibédy T., Romsics L.:* D-vitamin resistens rachitis új terápiás lehetősége. Orv. Hetil., 1972, *113*, 1471-1476. – 41. *Xu, D., Emoto, N., Giaid, A. és mtsai:* ECE-1. A membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. Cell, 1994, *78*, 473-485

(Reusz György dr., *Budapest*, Bókay u. 53. 1083
e-mail: reusz@gyer1.sote.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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



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

MEDICINA

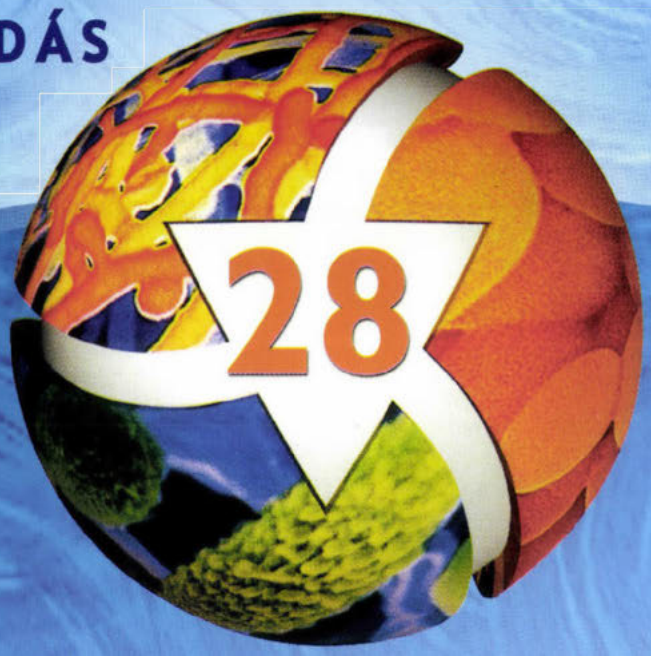
TRADEMARK

Orungal

itrakonazol

LÖKÉSTERÁPIA

KÖRÖMGOMBÁSODÁS kezelésére




Kezelés előtt


Kezelés végén


Kezelés eredménye

Közgyógyellátásra rendelhető!

JANSSEN-CILAG
division of Johnson & Johnson Kft.
West Gate Business Park
H-2045 Törökbálint, Tó park
Tel.: 06-23-510-919 Fax: 06-23-510-939

Az oralis candidiasis (candidosis) klinikai mikrobiológiai és terápiás vonatkozásai

Hermann Péter dr.[1], Berek Zsuzsanna dr.[2], Kamotsay Katalin dr.[2], Nagy Gábor dr.[3] és Rozgonyi Ferenc dr.[2]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Fogorvostudományi Kar, Fogpótlástani Klinika (igazgató: Fejérdy Pál dr.)[1]
Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Rozgonyi Ferenc dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sztomatológiai Klinika (igazgató: Márton Ildikó dr.)[3]

A szerzők összefoglalják a szájüregi gombás fertőzések klinikai és mikrobiológiai vonatkozásait. Felsorolják azokat az exogén és endogén tényezőket, melyek az oralis candidiasis kifejlődését elősegítik, illetve fennmaradását befolyásolják. A szájüregi gombás fertőzéseket hisztopatológiai elváltozások és az azokhoz társuló alapbetegségek szerint csoportosítják. Részletezik a különböző csoportokba tartozó candidiasisok megjelenési formáit és differenciáldiagnosztikáját. Hangsúlyozzák, hogy a candidiasis kezelésében empirikusan használatos antifungalis szerek alkalmazása mellett fontos az alapbetegség gyógyítása, illetve szükség esetén mikrobiológiai mintavétel és az antimycoticum-érzékenység meghatározása.

Kulcsszavak: oralis candidiasis, *Candida albicans*, klinikai felosztás, praedispositiók

Clinical microbiological and therapeutic aspects of oral candidiasis (candidosis). Exogenic, prosthetical and endogenic factors that may influence and facilitate fungal infections of the oral cavity are summarized. The clinical classification of the oral candidiasis is based on the criteria accepted in the international literature. The main points for the classification are the clinical appearances, the histopathological alterations and the possible manifestation of an underlying disease. In the last part of the review a brief summary is given on the antifungal agents such as polyenes, azole-derivatives and DNA analogs available for candidiasis.

Key words: candida albicans, oral candidosis, classification

Korábbi közleményünkben a szájüregi gombás fertőzések patogeneziséről és mikrobiológiai vonatkozásairól adtunk irodalmi áttekintést (19). Jelen dolgozatunkban az előző gondolatmenetét folytatva – a gyakorló orvosokhoz egy kicsit közelebb állva – azokat az összefüggéseket tárgyaljuk, amelyekkel nap mint nap szembesülhetünk munkánk során.

A candidatörzsek a leggyakoribb patogén gombák, amelyeket a szájüregből izolálhatunk. A klinikusok egyre gyakrabban tanúi az oralis candidiasis új klinikai megjelenési formáinak a klasszikus formák mellett. Hangsúlyozzuk a candidahordozás jelentőségét, azokat a tényezőket, amelyek befolyásolhatják ennek kialakulását a szervezetben.

A candidahordozást befolyásoló tényezők

Általánosságban megállapítható, hogy – egészséges populációban is – nőkben valamivel gyakoribb a candidahordozás, ami az antikoncipiensek kiterjedt alkalmazásával magyarázható (6). Gyakoribb továbbá a candidahordozás nyáron, aminek oka a keringés megváltozása. A hőmérséklet candidavirulenciát befolyásoló szerepe és annak klinikai jelentősége kérdéses. Eddig azt sikerült igazolni, hogy a leukocyták pusztító hatásával szemben a candidák alacsonyabb hőmérsékleten ellenállóbbak.

A nyál jellemzői

A nyálmennyiség csökkenése a nyál pufferkapacitásának csökkenéséhez vezet. A nyálban kimutathatók antifungalis hatású anyagok (lizozim, laktoferrin, hisztidin). Amennyiben a nyálmennyiség csökken, csökken ezen anyagok gombaellenes hatása is, és ez a candidatörzsek oralis elszaporodását eredményezi (22). A nyál-pH csökkenése szintén növeli a candidaszámot. A parotisban éppen megtermelődött nyál ellenállóbb a candidafehérjék proteolitikus aktivitásával szemben, mint a kevert nyál (33).

Napszaki változás

Alvás közben, amikor a nyálszekréció csökkent, a szájüregi candidaszám megnövekszik. Ugyanez tapasztalható fogsorral alváskor is, mivel a fogsor anyagának nagyobb a víztaszító képessége, mint a mucosának. Ezáltal a fogsoron a candidák nagyobb

számban tapadnak meg, így fogsorral történő alváskor a gombaszám szignifikánsan nagyobb, mint fogsor nélküli alváskor (8, 12).

Dohányzás

A dohányzás 30–70%-kal emeli a candida-előfordulást, ami egyrészt a lokális epithelialis elváltozásokkal magyarázható, másrészt azzal, hogy a dohányfüstben levő anyagok (policiklikus aromás szénhidrogének) táplálékul, elsősorban szénforrásként szolgálnak a *C. albicansnak*, de egyéb candidafajok számára is energiaforrást jelenthetnek, ilymódon elősegítve a candidák szaporodását (1).

Anatómiai lokalizáció

A szájüregben vannak olyan praedilectiós helyek, amelyek különös jelentőségűek a gombák megtelepedésének szempontjából. Ilyen a nyelvgyök és a kemény szájpad területe, ahol a candidák proliferációja jól megfigyelhető. Fogsorviselőknél leginkább a fogmű illeszkedési vonalában telepszenek meg a gombák. A bucca belső felszíne és a szájzug is olyan területek, ahol a gombák kedvező feltételeket találnak a megtapadáshoz és elszaporodáshoz (7, 8, 27).

Immunállapot

Magasabb a candidahordozás aránya 0-s vércsoportú egyéneknél, ill. azoknál, akik vércsoportantigénjeiket nem választják ki a nyálba. A candidahordozást befolyásolja a *C. albicans* elleni specifikus ellenanyagok (IgA, IgG) mennyisége, továbbá a CD4/CD8 lymphocyták csökkent aránya (23).

Szájüregi mikroflóra

A szájüregben fiziológiásan számos mikroba található, amelyek mennyiségi és minőségi összetétele biztosítja a szájüreg normál mikroflórájának egyensúlyát. Ezt az egyensúlyt számos tényező bonthatja meg. Az egyensúly megbomlása nem feltétlenül jelent candidafertőzést, de elősegíti a gombák megtapadását, elszaporodását és esetleg túlsúlyát a szájüregben. Ilyen tényező lehet például széles spektrumú antibiotikum-terápia, kortikoszteroid és antikoncipiens szedése, továbbá a szájöblítő szerek túlzott használata (24). Az oralis szex is olyan tényező, amely előidézheti a normális szájflóra jelentős megváltozását. A szájüregi mikrobaflóra összetételét észrevétlenül változtatja meg a táplálékok széles spektrumú antibiotikum tartalma. Háziállatok húshozamának növelése céljából alkalmazott premixben lévő antibiotikumok egyrészt a proteinszintézis fokozásával, másrészt az antibiotikum-molekulákat körülvevő glikopeptidek nagy vízburkuk révén érik el a húsgyarapodást. Ilyen antibiotikumok például a tetraciklinek, aminoglikozidok és makrolidek. Egyes országokban fluorokinolonokat használnak a sertésállomány salmonellamentesítésére. Ilyen állatok húsának rendszeres fogyasztása állandó szelekciós hatást jelent a rezisztens baktériumklónok javára.

Candidahordozást befolyásoló tényezőként említhető még a hospitalizáció. Megfigyelhető, hogy kórházban ápolt betegek candidahordozási aránya szignifikánsan magasabb, mint a kontrollcsoporté, de a magas csíraszám önmagában még nem jelenti azt, hogy a betegnek candidiasisa lesz (25). Az oralis candidiasist elősegítő és befolyásoló faktorokat az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

1. táblázat: Az oralis candidiasist elősegítő és befolyásoló faktorok

Külső tényezők
lokális krónikus irritáció
a táplálék élesztőtartalma
táplálkozási tényezők
a táplálék antibiotikum- és/vagy hormontartalma
fej-nyak terület sugárterápiája
életkor
hospitalizáció
dohányzás
Fogmű
rosszul fekvő fogmű
a fogmű helytelen használata
szájhigiéné
Endogén tényezők
oralis mikroflóra változása
immunológiai és endokrin rendellenességek
malignus és krónikus kórképek
vérképzőrendszer betegségei
vércsoport
oralis epithelium dysplasiája

Klinikai osztályozás

Az oralis candidiasisokat klinikai szempontból többféleképpen lehet csoportosítani. Az osztályozás alapját a gombás fertőzés klinikai képe, a hisztopatológiai elváltozások és az elváltozásokhoz társuló alapbetegség esetleges megléte képezi. A candidafertőzés klinikai megjelenése nagyon sokféle lehet. Az egyes betegségcsoportok között lehetnek átfedések is, elkülönítésük és az egyes csoportokba sorolás néha nehézségekbe ütközhet.

Pseudomembranosus candidiasis

Ez az oralis candidafertőzések egyik leggyakoribb formája. Klinikai megjelenését fehér foltok jellemzik, amelyek letörölhetők a nyelv felszínéről és a nyálkahártyáról. A letörölt felszín alatt erythemás területet találunk, tűszúrásnyi bevérzésekkel. A candidiasis ezen formája elsősorban csecsemőknél és idős betegekben jelentkezik a leggyakrabban. Csecsemőknél az immunrendszer fejletlensége miatt *még* nem képes a gombákat eliminálni, az idős, legyengült szervezet védekezőrendszere pedig *már* nem képes a gombákat elpusztítani. Az immunszuppresszióval járó kezelések, amelyeket az alapbetegségek eredményesebb gyógyítása érdekében alkalmazunk, a szervezet természetes védekezőképességét gyengítik. Az ilyen pácienseknél fokozottan kell

figyelni a candidafertőzés megjelenésére és gondoskodnunk kell antimycoticus profilaxisról. A human immundeficientiavirus (HIV-) fertőzés kezdeti stádiumára is jellemző a pseudomembranosus candidiasis megjelenése. Lehet, hogy ez az első tünet, ami a figyelmet felhívhatja a HIV-fertőzöttség meglétére. A pseudomembranosus candidiasis esetén található letörölhető fehér foltok necroticus szövetrészekből és desquamativ parakeratoticus epitheliumból állnak. Ez alatt az epithelium külső felszínén polimorphonuclearis leukocytákat tartalmazó microabscessusok és oedema figyelhető meg. A candidasejtek és hyphák a stratum spinosum rétegéig hatolnak (32).

Erythematosus, vagy atrophiás candidiasis

E forma elsősorban a nyelvhát, a palatum és a bucca mucosáján figyelhető meg. A beteg égő, csípő érzésre panaszkodik, mert a nyelvháton depapilláltság alakul ki a candidafertőzés következtében. Praedisponáló tényezőként a megelőző kortikoszteroid- és tetraciklinterápiát írták le. Erythematosus vagy atrophiás candidiasis kialakulhat perzisztáló pseudomembranosus candidiasis következtében és de novo is. A palatumon vörös terület figyelhető meg, ami az erezettség fokozódásával, ill. az epitheliumréteg vastagságának csökkenésével magyarázható (29, 34).

Candidaleukoplakia, vagy hyperplasticus candidiasis

A leukoplakia a szájnyálkahártyán megfigyelhető, 5 mm-nél nagyobb átmérőjű, letörölhetetlen fehér folt. *Bánóczy és mtsai* igazolták, hogy számos esetben a szövettanilag leukoplakiaként diagnosztizált elváltozás nem fehér (2–5, 36). Szövettanilag parakeratosis és az epithel hyperplasiája jellemzi. A malignisatio a dysplasia fokától függ. Ma sem eldöntött, hogy a candida a leukoplakia etiológiájában játszike szerepet, vagy másodlagos fertőzésről van-e szó. Az igazolt, hogy a leukoplakiáknak ezen csoportja – az ún. nem homogén forma – súlyosabb, malignisatióra hajlamosabb elváltozás. Míg az összes leukoplakiák 2–6%-ában észlelhető a malignus átalakulás, addig a nem homogén formánál ez az arány 9–40%. Ezért is nagy jelentőségű, hogy candidaleukoplakia esetén mindig a candidafertőzést kezeljük, és törekedni kell a nem homogén forma homogén formává történő átalakítására (9–11, 27).

Candidiasissal társult fogsor okozta stomatitis

Ezen elváltozás főleg felső fogsor viselésekor jelentkezik. A mucosán erythema és oedemás terület alakul ki, amely pontosan követi a fogsor illeszkedési vonalát. A páciensek máskülönben teljesen egészségesek, anamnézisükben egyéb elváltozás, betegség nem szerepel. A nyál pH-ja a fogsor és a mucosa között kisebb, mint egészséges egyéneknél, ami szintén kedvez a candidák elszaporodásának. A fogsor okozta stomatitises betegeknél 78–100%-ban mutattak ki élesztőgombát, de ez nem feltétlenül jelenti, hogy a betegnek manifeszt candidiasisa is lesz. A fogsort viselőknél tízszer nagyobb a gombaszám, mint a fogsort nem viselőknél, továbbá a fogsor éjszakai viselése szintén emeli a candidaszámot. *Newton és mtsai* a candidiasissal társult fogsor okozta stomatitis 3 klinikai típusát különböztetik meg: 1. hyperaemiás, 2. erythemás és 3. granularis (26).

A fogsor okozta stomatitis nem feltétlenül és csak candidiasissal társul, hanem bakteriális fertőzés, mechanikai irritáció és allergiás reakció is szerepet játszhat magának a stomatitisnek a kialakulásában (12, 30).

Cheilitis angularis

A cheilitis angularis a szájzug egy- vagy kétoldali elváltozása, amely egy gyulladt, berepedezett és erythemás laesio. Súlyosabb esetben ki is fekélyesedhet. Oka lehet B_{12}-vitamin- vagy vashiány, de HIV-pozitív betegekben is megfigyelték már előfordulását. A cheilitis angularis kialakulásában nem csak gomba játszhat szerepet, hanem az esetek többségében a patogén mikrobák szinergizmusa folytán *Staphylococcus aureust* is izoláltak. Gyakran társul fogsor okozta stomatitishez, előidézheti a fizikai harapási magasság süllyedéséből eredő nyálpangás is, de megjelenhet más kórképek, mint például krónikus multifokális oralis candidiasis tünetegyüttesének részeként is (7, 30).

Median rhomboid glossitis

Ez az elváltozás a nyelv középvonala mellett, szimmetrikusan elhelyezkedő ellipszis vagy rombusz alakú laesio, amely hátterében krónikus candidiasis szerepel. Manifesztációjában főleg a dohányzás és a diabetes mellitus játszik szerepet. Az ízlelőbimbók atrophiája jellemzi, és a hyphák infiltrálódnak a parakeratoticus epithel felső rétegébe biofilmet képezve. Rendszerint vegyes, baktérium- és gombatartalmú flóra izolálható (29).

Krónikus multifocalis oralis candidiasis

Rendszerint krónikus candidafertőzés meglétekor a szájüreg több helyén, egyidejűleg jelentkező laesiók kombinációja. Ezt a tünetegyüttest egy tetrád jellemzi, amely magában foglalja 1. a leukoplakiát, amely szinte mindig megtalálható, 2. a cheilitis angularis egy- vagy kétoldali változatát, különösen fogsort viselő pácienseknél, 3. a median rhomboid glossitist és 4. a palatum laesióját.

Holmstrup és *Bessermann* megállapítása szerint akkor beszélhetünk krónikus multifokális oralis candidiasisról, ha a laesio 1 hónapnál tovább fennáll, és az általános anamnézisben praedisponáló tényezőt nem találunk. Azon páciensek nem sorolhatók ebbe a tünetegyüttesbe, akik a kórelőzmény szerint sugárkezelésben részesültek, ill. antibiotikumot vagy cytostaticus kemoterápiát kaptak (20).

Pindborg vizsgálatai szerint ez leggyakrabban az 50–60 éves, dohányzó férfiak betegsége. Az antifungalis terápia sikerének érdekében és a recidívát megelőzendő a dohányzás mértékének csökkentése, ill. e szokás elhagyása a kívánatos (28).

Szisztémás betegséghez társult oralis candidiasis

Az oralis candidiasis gyakran valamilyen szisztémás betegség manifesztációja. Ez lehet valamilyen immunológiai és/vagy hematológiai kórkép, amely a szervezet védekezőrendszerének természetes vagy mesterséges legyengítése folytán vezet a candidák elszaporodásához. Ezek a szisztémás betegségek – és a következményes candidafertőzés – nem csak a szájüregre lokalizálódnak, hanem a szaruképletek (például bőr, köröm) és a nyálkahártyafelszínek (a szájüreg mellett például a hüvely, bélcsatorna) laesióját is jelenthetik (31).

A candidiasis kezelése

A gombás fertőzések leküzdésére használható antifungalis szerek a *2. táblázatban* láthatók. Alapvető fontosságú azonban, hogy az esetleges alapbetegséget a gombás fertőzéssel együtt gyógyítsuk, mert e nélkül a gombás fertőzés újbóli megjelenése elkerülhetetlen. Minden esetben az oralis candidiasis diagnózisában és terápiájában részt vevő fogorvosnak a beteg kezelőorvosával konzultálva kell a közös gyógymódot meghatározni. A candidafajok eltérő antifungalis érzékenysége miatt a kezelés indítása előtt indokolt mikrobiológiai vizsgálat céljából anyagot venni és küldeni a megfelelő laboratóriumba tenyésztés és antimycoticum-érzékenység meghatározásának céljából. Eredménytelen kezelés esetén az addig empirikusan alkalmazott antifungalis szer megfelelőre váltása a helyesen vezetett terápia elengedhetetlen része.

2. táblázat: A candidiasis kezelésre használható antifungális szerek csoportosítása

Poliének (irreverzíbilisen kötődnek a gomba sejtmembránjának ergoszterolmolekuláihoz)
- nystatin
- amphotericin-B

Azol-származékok (gátolják az ergoszterolszintézist)
- clotrimazole
- miconazole
- ketoconazole
- fluconazole
- itraconazole

DNS-analógok (DNS-szinten gátolják a gombák fehérjeszintézisét)
- 5-fluorocitozin

Csecsemők szájpenésze bórax-glicerin oldattal, nystatinszuszpenzióval (100 000 egység/ml) vagy amphotericin B oldattal (100 mg/ml) kezelhető. Nagyobb gyermekek és felnőttek oralis candidiasisának akut pseudomembranosus formájánál nystatin vagy amphotericin B szuszpenzió alkalmazható (1 ml 6 óránként 2–3 héten keresztül), de indikálhatunk miconazole gélt is. Szokásos adagja felnőtteknek 10 ml gél (250 mg miconazole) 6 óránként.

Fontos megjegyezni, hogy az antimycoticum alkalmazásának legalább 48 órával meg kell haladnia a tünetek megszűntét. Krónikus atrophiás candidiasisnál helyileg alkalmazott antifungalis szer (nystatin, amphotericin B, imidazole) vezet leginkább eredményre. Fogsorviselőket instruálni és motiválni kell a fogsor éjszakai gombaellenes szerbe történő áztatására, illetve fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy a kezelés befejeztével új fogsor készítése javasolt.

Cheilitis angularis kezelésekor helyi antifungalis oldat alkalmazása javasolt, mely tartalmaz szteroidot és antibakteriális ágenst is, mivel ezen fertőzésekre a patogének szinergizmusa jellemző.

Per os ketoconazole (200–400 mg/nap) két héten át történő adagolása elsősorban AIDS-es páciensek szájüregi gombás fertőzésének gyógyítása során ajánlott. Ezen kezelés legnagyobb hátránya a gyomorsav-szekréciótól függő felszívódás.

Szájüregi gombás infekciók súlyosabb formáinál, AIDS-es betegeknél, immunkompromittált pácienseknél fluconazole (100–200 mg/nap) két héten át történő adagolása a ketaconazole-nál hatékonyabbnak bizonyul. Neutropeniás és HIV pozitív betegeknél eredményesebb az itraconazole alkalmazása (200–400 mg/nap) két héten át.

Gyakran okoz a betegeknek nehézséget a kapszula lenyelése, ezekben az esetekben az oldat formájában történő adagolás jelenthet megoldást. (14–18, 21, 35).

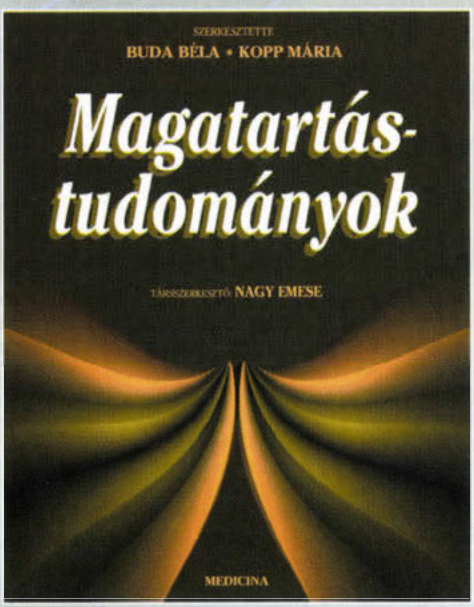
Ez a dolgozat a Semmelweis Egyetem 10. „Mikroorganizmusok és termékeik hatásainak immunbiológiai vizsgálata molekuláris, celluláris és organizmus szinten" c. akkreditált PhD-programjához tartozó munka.

IRODALOM: 1. *Arendorf, T. M., Walker, D. M.:* The prevalence and intra oral distribution of Candida albicans in man. Arch. Oral Biol., 1980, *25*, 1-10 – 2. *Bánóczy, J.:* Follow-up studies in oral leukoplakia. J. Maxillofac. Surg., 1977, *5*, 69-75. – 3. *Bánóczy J.:* A leukoplakia. Fogorv. Szle, 1980, *73*, 1-6 – 4. *Bánóczy J.:* A szájüregi praecancerosisok új osztályozása. Fogorv. Szle, 1985, *78*, 22-27 – 5. *Bánóczy J., Csiba Á.:* Szájüregi leukoplakiák klinikai képének és kórszövettani szerkezetének összehasonlító vizsgálata. Fogorv. Szle, 1970, *63*, 65-72. – 6. *Barlow, A. J. E., Chattaway, F. W.:* Observations on the carriers of Candida albicans in man. Br. J. Dermatol., 1969, *81*, 103-106. – 7. *Budtz-Jorgensen, E.:* Candida-Associated denture stomatitis and angular cheilitis. In Oral Candidosis. Szerk.: Buyerworth, 1990. – 8. *Budtz-Jorgensen, E.:* The significance of Candida albicans in denture stomatitis. Scand. J. Dent. Res., 1974, *82*, 151-203. – 9. *Cawson, R. A.:* Chronic oral candidosis, denture stomatitis and chronic hyperplastic candidosis. E&S Livingstone, 1966, 139-152. old. – 10. *Cawson, R. A., Binnie, W. H.:* Candida leukoplakia and carcinoma. A possible relationship. University of Iowa Press, 1980, 59-66. old. – 11. *Daniels, T. E., Schwartz, O., Larsen, V. D. és mtsai:* Langerhans cells in Candidal leukoplakia. J. Oral Pathol., 1985, *14*, 733-739. – 12. *Davenport, J. C.:* The oral distribution of Candida in denture stomatitis. Br. Dent. J., 1970, *129*, 151-156. – 13. *Nagy, F.:* A Changing epidemiolgy of systemic fungal infections and the possibilities of laboratory diagnostics. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1999, *46*, 227-230. – 14. *Ellepola, A. N., Samaranayake, L. P.:* The effect of limited exposure to antimycotics on the relative cellsurface hydrophobicity and the adhesion of oral Candida albicans to buccal epithelial cells. Arch. Oral Biol., 1998, *43*, 879-883. – 15. *Ellepola, A. N., Samaranayake, L. P.:* The in vitro postantifungal effect of nystatin on Candida species of oral origin. J. Oral Pathol. Med., 1999, *28*, 112-118. – 16. *Epstein, J.:* Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1990, *69*, 32-41.

– 17. *Evans T. G., Mayer, J., Cohen, S. és mtsai:* Fluconazol failure in the treatment of invasive mycoses. J. Infect. Dis., 1991, *164,* 1232-1235. – 18. *Hay, R. Y.:* Overview of studies of fluconazole in oropharyngeal Candidiasis. Revs. Infect. Dis., 1990, *12,* 334-337. – 19. *Hermann, P. és mtsai:* Az oralis candidiasis (candidosis) molekularis patogenesise. Orv. Hetil., 2001, *142.,* 2621-2625. – 20. *Holmstrup, P., Bessermann, M.:* Clinical, therapeutic and pathogenic aspects of chronic oral multifocal Candidiasis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1983, *56,* 388-395. – 21. *Lewis, M., Samaranayake, L. P., Lamey, P.:* Diagnosis and treatment of oral Candidosis. J. Oral Maxillofac. Surg., 1991, *49,* 996-1002. – 22. *MacFarlane, T. W.:* Ecology and epidemiology of Candida. In Oral candidosis. Wright, 1990. – 23. *Mason, A. P. P., Weber, J. C. P., Willoughby, J. M. T.:* Oral carriage of Candida albicans, ABO blood groups and secretor status in healthy subjects.J. Med. Vet. Mycol., 1988, *26,* 49-56. – 24. *McGoven, J. J., Parrott, R. H., Emmous, C. W. és mtsai:* The effect of aureomycin and chloramphenicol on the fungal and bacterial flora of children. N. Engl. J. Med., 1953, *10,* 297-403. – 25. *Mitchell, K. G., Bradley, J. A., Ledingham, I. M. C. A. és mtsa:* Candida colonization of the oral cavity. Surg. Gynecol. Obstet., 1982, *154,* 870-874. – 26. *Newton, A. V.:* Denture sore mouth. A possible aetiology. Br. Dent. J., 1962, *12,* 357-360. – 27. *Oliver, D. E., Shillitoe, W. J.:* Effects of smoking on the prevalence and intraoral distribution of Candida albicans. J. Oral Pathol. 1984, *13,* 265-270. – 28. *Pindborg, J. J.:* Oral leukoplakia. Austral Dent. J., 1971, *16,* 83-93. – 29. *Pindborg, J. J., Nielsen, H.:* Significance of oral lesions: oral candidiasis. J. Dent. Res., 1989, *68,* 859 (abst.). – 30. *Razek, M. K., Shaaban, N.:* Histochemical and histopathological studies of alveolar mucosa under complete dentures. J. Prosthet. Dent., 1978, *39,* 29-39. – 31. *Samaranayake, L. P., MacFarlane, T. W.:* Oral candidosis. Butterworth, 1990. – 32. *Samaranayake, L. P., MacFarlane, T. W.:* Factors affecting the in vitro adherence of the fungal oral pathogen Candida albicans to epithelial cells of human origin. Arch. Oral Biol., 1982, *27,* 869-873. – 33. *Samaranaye, L. P., Wu, T.:* The expression of secreted aspartyl proteinases of candida species in human whole saliva. J. Med. Microbiol., 1999, *48,* 711-721. – 34. *Scully, C.:* Chronic atrophic candidos. Lancet, 1986, *ii,* 437-438. – 35. *Siegman-Igra, Y., Raban, M. Y.:* Failure of fluconazole in systemic Candidiasis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1992, *11,* 201-202. – 36. *Sugár L., Bánóczy J.:* A leukoplakia és carcinoma összefüggése. Fogorv. Szle, 1970, *63,* 225-231

(Hermann Péter dr., *Budapest,* Mikszáth K. tér 5. 1088
e-mail: hermann@secnet.hu)

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

DIFLUCAN szuszpenzió,

flukonazol

A BIZTOS ELSŐ



- Napi 1×-i alkalmazás
- Lokális és szisztémás hatás
- Két hatáserősség (10 mg/ml, 40 mg/ml)

A szájüregi gombás fertőzések (candidiasis) kezelésére

AZ ALKALMAZÁSI ELŐIRAT ÖSSZEFOGLALÁSA **Hatóanyag:** Kapszulák: 50 mg, 100 mg, 150 mg, ill. 200 mg fluconazolum kapszulánként. A szuszpenziók 1 ml-enként 10 mg, ill. 40 mg fluconazolumot tartalmaznak. Infúz 2 mg fluconazolumot tartalmaz 1 ml natriumklorid tartalmú infúziós oldatban. **Javallatok**: 1. Szisztémás candidosis, candidaemia, disszeminált candidosis és egyéb invazív candida fertőzések: 2. Cryptococcosis, AIDS beteg szervtranszplantáltak vagy egyéb okból immunszupprimált betegek kezelésére. AIDS betegek cryptococcus fertőzése, recidivájának megelőzésére fenntartó terápiában. 3. Nyálkahártya candidosis: oropharyngealis, nem inva bronchopulmonáris és oesophagus fertőzések AIDS-es betegek esetén oropharyngealis candidosis relapsusának megelőzésére is alkalmazható. 4. Endémiás mycosisok: coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, sporotricho és histoplasma fetőzések nem immunhiányos betegek esetében. **Ellenjavallatok**: Flukonazol vagy egyéb azol származékok iránti túlérzékenység. Terheseknek csak súlyos vagy az életet veszélyeztető gombafertőzésekben adho ha a várható terápiás hatás a lehetséges magzatkárosító hatásnál fontosabb. Szoptatás. **Adagolás**: 1. Candidoemia, disszeminált candidosis és egyéb invazív candida infekciókban a szokásos adag az első napon 400 m majd napi 200 mg. A klinikai képtől függően azonban napi 400 mg is adható. 2. Cryptococcus meningitisben és egyéb crytococcus fertőzésekben az első napon 400 mg, ezt követően napi 200–400 mg naponta egyszer. Al betegek cryptococcus meningitis recidivájának megelőzésére a kezelést követően naponta 200 mg korlátlan ideig adható. 3. Oropharyngealis candidosisban a szokásos napi adag 50–100 mg 7–14 napig. AIDS-es betegek az oropharyngealis candidosis recidivájának megelőzése céljából a terápiát követően a fenntartó kezelés heti egyszer 150 mg alkalmazásával is folytatható. 4. Candidosis megelőzése céljából napi 50–400 mg flukonazol adá javasolt. Olyan betegeknek, akiknél a szisztémás fertőzés valószínűsége nagy (pl. a betegnél súlyos és tartós neutropénia várható), a javasolt napi adag 400 mg 5. Endémiás mycosisok kezelésére napi 200–400 mg flukona adagolására lehet szükség, akár két éven keresztül is. Gyermekek kezelésekor a felnőtteknek adható maximális adagot nem szabad túllépni. A flukonazolt napi egyszeri adagban kell alkalmazni. Nyálkahártya candidosisba javasolt napi adag 3 mg/ttkg. Az egyensúlyi koncentráció gyorsabb elérése érdekében az első napon 6 mg/ttkg is adható. Szisztémás candidosis vagy cryptococcus fertőzés kezelésére a fertőzés súlyosságától függően 6– mg/ttkg flukonazol adása javasolt. Fertőzés fokozott veszélyének kitett immunhiányos gyermekeknek (pl. citotoxikus vagy radioterápia következtében neutropeniás beteg esetében) profilaktikusan a neutropenia súlyosságától tartamától függően 3–12 mg/ttkg flukonazol adása javasolt. 4 hetes kor alatt: Az élet első két hetében az idősebb gyermekek testtömeg kilogrammra számított dózisát három naponta, tehát 72 óránként szabad alkalmazni. A h második és negyedik héten ugyanekkora adagok kétnaponta, azaz 48 óránként adandók. **Mellékhatások**: Hányinger, hasi fájdalom, hasmenés és flatulentia, bőrkiütés. Fejfájás. Néhány, elsősorban súlyos alapbetegségben daganatos megbetegedés, AIDS) szenvedő beteg flukonazol kezelése során vérképzőrendszeri, vese- és májkárosodást (ld. Figyelmeztetés) észleltek, de ezek klinikai jelentősége és összefüggése a kezeléssel nem bizonyít Exfoliatív bőrreakciók, görcsök, leukopenia, thrombocytopenia és alopecia előfordult alakalmazása során, ok–okozati összefüggés azonban nem volt bizonyítható. Ritkán anaphylaxiás reakciót váltott ki. **Gyógyszerkölcsönhatás** Óvatosan adható kumarinnal, szulfanilurea származékokkal, hidroklorotiaziddal, fenitoinnal, rifampicinnel, ciklosporinnal, teophyllinnel, terfenadinnal, és zidovudinnal.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 7591/41/2000.

Alkalmazás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előír

Pfizer

* A Pfizer védjegyzett neve

Társ a gyógyításban

Pfizer Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 5

Az aerob funkciós rendszer korlátai

Apor Péter dr.[1,2] **és Borka Péter dr.**[1]

Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet (főigazgató: Simon György dr.)[1]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Testnevelés- és Sporttudományi Kar (dékán: Nyerges Mihály dr.)[2]

A néhány (tíz) percig végezhető fizikai aktivitás energetikai hátterét döntően az oxidációra maximálisan felhasználható oxigén mennyisége adja. Az oxigén eljutása a szájtól az izom mitokondriumokig (oxigéntranszport) és felhasználása (szöveti oxidáció) az aerob funkciós rendszer nagyságával, az aerob kapacitással jellemezhető. Az aerob kapacitás extrém növelése és tartós kihasználása elsősorban a teljesítmény-élettan, az edzésmódszertan művelőit érdekli, míg a csökkent funkciók a differenciáldiagnosztikában hasznosíthatók, normalizálásuk a gyógyítás és a rehabilitáció, normális szinten tartásuk az egészségmegőrzés feladata. Az aerob funkciós rendszer bármely tagja lehet a kapacitást korlátozó tényező: a tüdőbeni gázcsere, a szív pumpafunkciója, a vér oxigéntranszport-kapacitása és az izom oxigént hasznosító képessége is. Nem csak a patológia, hanem a teljesítmény-élettan is egyre több példát ismer meg e téren. A teljesítőképesség korlátainak némelyike edzéssel, szoktatással, gyógyszerrel csökkenthető, ezért is érdemesek a felismerésre.

Kulcsszavak: aerob kapacitás, limitáló tényezők, szív pumpafunkciók, tüdőbeli gázcsere, izom oxidatív kapacitás

Limiting factors of aerob capacity. High aerobic capacity is necessary to maintain high intensity, whole-body physical exercise for several minutes. Any steps in the chain of the oxygen delivery and mitochondrial consumption can be a rate-limiting factor of the aerobic functional system. Many examples in the field of the pathology and of the performance physiology demonstrate limiting functions in the elements of this function. Central factors (cardiac output, gas exchange in the lungs, oxygen transport capacity of the blood) and the oxydative capability of the muscle play a probably well intergrated role in functioning of the system. A couple of interventions-increase by training, adaptation to the circumstances, medicaments etc. – are available to restore the failing functions which serve as the physiologic basis of the rehabilitation.

Key words: aerobic capacity, pulmonary ventilation, cardiac output, oxidative capacity of the muscle, rehabilitation of the cardiac patients

Sémába rendezett ismereteink szerint a néhány másodperces teljesítőképességünket az anaerob laktacid energiaforrások, a néhány tíz másodpercest a laktacid kapacitás, a többperces–tizenegynéhány perces teljesítményt az aerob kapacitás, az ennél hosszabbat a szénhidrátból és zsírból történő energianyerés lehetősége szabja meg energetikai szempontból. Persze a „fáradás" igen sokoldalú befolyása, a homeostasis megtartásának lehetőségei és kibillentésének eltűrése messzemenően hat a terhelhetőségre (20). Az alábbi áttekintés az aerob kapacitás – pontosabban: aerob funkciós rendszer – élettani és patofiziológiai határairól szól.

A nagy aerob kapacitás a terhelésfiziológus érdeklődését ébreszti fel: mitől nagy? A vártnál kisebb aerob kapacitás észlelése a klinikus és a patofiziológus vizsgálódására érdemes: mitől alacsony? Mindkettőt érdekli: hogyan növelhető?

A szív perctérfogata és az oxigénszállítás

A teljesítmény-élettan a *Hill* és *Lupton* tollából 1923-tól közölt, Nobel-díjjal is megerősített vizsgálatokat igazoltnak látja abban a tekintetben, hogy a néhány perces egyenletes futás során az oxigénfelvétel egy közel állandó értéket vesz fel (27). Ha gyorsabban futunk, ez a steady state érték magasabb szinten alakul ki, de egy bizonyos sebességintenzitást meghaladva nem képes tovább emelkedni az oxigénfelvétel, s ez a mozgásintenzitás a vértejsavszint emelkedésével jár. Az 1–3 percenként fokozatosan emelkedő intenzitású terhelés során elért legnagyobb oxigénfelvételt nevezzük aerob kapacitásnak, vagy kevésbé elkötelező néven csúcs-oxigén felvételnek. A terhelés ezen a szinten fél–egy percig még fenntartható az anaerob energiaforrások fokozódó igénybevételével, de az oxigénfelvétel eközben nem nő: tetőzésjelenség (plató, levelling-off) áll be. Korábban az aerob kapacitás elérésének, „vita maxima" kritériumnak tekintették a tetőzésjelenség meglétét, ma azonban tudjuk, hogy az emberek egy része (elsősorban a gyermekek, a nagy intenzitású terheléshez nem szokott személyek) nem hajszolja bele magát ebbe az igen jelentős diszkomfortérzéssel járó állapotba (40).

A „vita maxima" állapot egyéb kritériumai (az elvárható maximális pulzusszám: 220 mínusz életkor, a „tovább nem bírom" érzés, a tízfokú Borg-skálán a 9–10-es érték elérése, gázcsere-monitorozás során az 1,0 fölé emelkedő CO_2/O_2 – respirációs hányados – arány, a 8 mmol/l-t meghaladó laktátszint vagy 12 mmol/l feletti bázishiány, 7,1 alatti pH) jelzik a nagyfokú heterostasist. Ha ezt nem érte el a személy, akkor „akaratlagos maximum"-ról adunk leletet, ha valamely „tünet" miatt kellett abbahagyatni a terhelést, akkor a „tünetlimitálta maximum" értékekről nyilatkozunk.

Rövidítések: FiO_2 = belégzett oxigénkoncentráció; VE = percventiláció; VCO_2 = egy perc alatt kilégzett Co_2-mennyiség; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; RV = reziduális volumen; FEV_1 = forszírozott kilégzés; térfogat 1s alatt; MAV = maximális akaratlagos ventiláció; EIAH = terhelés okozta artériás hypoxaemia; V/Q = ventiláció (perfúzió arány); DLO_2 = tüdő diffúziós kapacitás

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Az oxigénellátottságnak *a centrális tényezők: a tüdőbeli gázcsere, a szív pumpafunkciója és az oxigén szállítása szab határt – szól a „klasszikus" nézet*, melyet *Basset* és *Howley* (1, 2) foglalt össze: az aerob kapacitást a szív perctérfogata, azon belül a verővolumen (3, 7) határolja.

Ha észleljük a platójelenséget – amelyet *Hillék* egy 85 méteres füves körpályán, 181–267 méter/perc sebességgel futva Hillnél 4 literes oxigénfelvételnél találtak, s ennél magasabb oxigénfelvételt nem mértek akkor sem, ha 282 m/perc sebességgel futott – nem jelenti azt, hogy cardialis ischaemia lenne, sem azt hogy vázizomfaktor limitálná a teljesítményt. Az edzés a verővolument emeli, az arterio-venosus oxigénkülönbség alig nagyobb az edzettekben. Az aerob kapacitás 20–30%-kal nő az edzés hatására, a mitokondriális enzimaktivitás akár 2,2-szeresre nőhet, *Holoszy* szerint a fokozott zsírégetés lehetősége érdekében. A tartósabb teljesítményt a rendelkezésre álló energiaraktár (*McArdle*-betegség, PFK-hiány, cachexia) és a perifériás fáradás (13, 17) korlátozza. Az aerob kapacitás egy bizonyos szint után már nem nő, de még nőhet a tartósan kihasználható része, és lehet kedvezőbb az aerob hatásfok (az egységnyi munkára eső oxigénigény) is. Integráló paraméter az „anaerob küszöb", illetve az ennél fenntartható sebesség. Limitáló lehet az izomtömeg is: a nagyobb izomtömeg több ATP-termelést tesz lehetővé, kisebb izomglikogén-fogyás mellett, így magasabb lesz az anaerob küszöb.

A szív által kilökött perctérfogat a pulzusszám és a verővolumen szorzata. A maximális pulzusszám nem nő az edzettekben, az akár kétszer nagyobb perctérfogat a verővolumen növekedésének köszönhető („edzett szív": koncentrikus hypertrophia, a terhelés alatt nagyobb diastolés telődés, nagyobb kontrakciós erő, nagyobb ejekciós frakció; 32).

Az oxigént szállító *hemoglobintartalomtól* függ, hogy – teljes oxigenáció esetén – mennyi a vér oxigéntartalma. Mivel minden gramm hemoglobin 1,34 ml oxigént képes megkötni, a 13 g/dl-es átlagos koncentráció esetén ez 17,5 ml oxigént jelent minden 100 ml vérben. Az izomból elfolyó vér oxigéntartalma lényegesen alacsonyabb: 2–3 ml/dl körüli érték. Az alkalmazkodásra itt nagy lehetőség nincs, az arteriovenosus oxigéntartalom-különbség csak az oxigenált hemoglobin mennyiségének növelésével nagyobbítható. Anaemia rontja az aerob kapacitást, a vérdopping és eritropoetin növeli azt. Az oxihemoglobin-tartalomtól és a parciális nyomáskülönbségtől függ az izmokba leadható oxigénmennyiség, az arteriovenosus oxigéndifferencia.

A 30–180 perces ergometriás terhelés után az eritropoetin- (EPO-) szint nem változik, de 30 perces futás után nő. Normobárikus hypoxiában is nő az EPO-szint. Ha a terhelés során 91% alá csökken az oxigénszaturáltság, az EPO 13-ról 16 µ/l körüli értékre nő 3 perces, 109%-os terhelés után. A reticulocytaszám 51%-kal nő, a plazmatérfogat 2%-kal (48).

A *vér viszkozitása* a Bruce-protokoll szerint 14 perces, fokozatosan növekvő terhelés után 12,6%-kal (cone and plate viszkoziméterrel mérve), a hematokrit 8,9%-kal nő, a plazmaviszkozitás nem változik (34).

Az izomzat

Az aerob funkciós rendszer perifériás tagja az oxidatív energiát termelő és felhasználó izom. Az izom akkor működik optimálisan, ha a szívperctérfogat lehető legnagyobb hányada a dolgozó izomzatba áramlik, ha az izomrostokhoz elegendő capillaris vezeti el a vért, ha van idő a gázcserére, ha az izomsejt aerob enzimrendszere, mitokondriumtömege lehetővé teszi azt, hogy minél több energia keletkezhessék oxidatív úton, és ha az eközben keletkező termékek, mikrokörnyezeti változások nem akadályozzák ezeket a biokémiai folyamatokat.

Az utóbbi három évtizedben egy sereg új technika adott lehetőséget a bepillantásra e funkciók kóros, illetve edzett állapotban észlelhető változásairól, s ennek kapcsán ismételten felmerült a kérdés, hogy helytálló-e a „klasszikus" nézet, miszerint a centrális tényezők szabnak határt az aerob teljesítménynek, vagy pedig a periféria, az izom korlátozza-e a teljesítményt? „Az izom a cardiovascularis rendszer ura vagy szolgája?" (46).

Noakes vállalkozott arra, hogy összefoglalja a „klasszikus" nézettel szembeni ellenvetéseket (42, 43). Kérdőjelessé vált a *Hill* és *Lupton* által észlelt, *Taylor* által megfogalmazott „platójelenség" az ergometriás terhelés során mért oxigénfelvételről. A plató a verővolumen további emelkedésének elmaradását, esetleg csökkenését jelzi a klasszikus nézet szerint, az oxigénkínálat tetőzésével az e feletti külső munka csak anaerob források igénybevételével folyhat (néhány tíz másodpercig). De ha nincs plató, akkor a perctérfogat növekedésnek nincs a szív pumpafunkciója által megszabott határa sem, akkor nem az oxigén hiányos odaszállítása korlátozza az izomtevékenységet.

A klasszikus, cardiovascularis/anaerob modell három téves következtetése *Noakes* szerint az, hogy 1. a progresszív izomhypoxia szab határt a teljesítménynek, 2. az anaerobiosis következtében nő a tejsavszint az „anaerob küszöbnél", 3. a mitokondriális alkalmazkodás önmagában tükrözi az edzéshatást.

Izombetegségekben, magas külső hőmérsékleten, nagy magaslaton (5, 19) a további fizikai erőkifejtésre már alkalmatlanná vált személy tejsavszintje nem magas („laktátparadoxon"), ahogy a vese- és szívbetegek egy részében, szívátültetés után sem az. A maratoni befutó alkalmával sem mérnek magas tejsavszintet. A diklór-acetát, amely stimulálja a piroszőlősav-dehidrogenázt, növeli a VO_2-t, csökkenti a tejsavszintet. Ilyen állapotokban az izom centrális blokkja, az excitáció-kontrakció szétkapcsolása, vagy a filamentumfehérje funkciózavara korlátozhatja az izomtevékenységet annak érdekében, hogy ne alakulhasson ki az életfontos szervek, a szív hypoxiás károsodása. A coronariakeringés lehet az a funkció, melynek tetőzésekor leáll a végtagizomzat működése, noha még semmi jele a szívizom-hypoxiának: normális az EKG, tejsavat vesz fel a szív, nem nő a systolés és diastolés szívvolumen, nem csökken a verővolumen. A vértejsav felszaporodása nem a

hypoxia következménye, hanem a fokozott szénhidrátégetés „melléktermé ke".

Noakes modellje tehát az izomtényezőket tartja felelősnek a terhelés korlátjáért. Egy sor centrális idegi és perifériás kémiai tényező szabályozza a vázizom-kontraktilitást annak érdekében, hogy megelőzze a szervkárosodást vagy éppen a halált. Ez egészségesben, betegben és változó külső körülmények között is működő szabályozás. A jel a coronariákban átfolyó vérmennyiség, esetleg oxigéntenzió lehet. Ha ilyenkor a szív a perctérfogatot csökkentené, „saját magával tenne rosszat". *Hillék* egy „governort" képzeltek el, amely az izomban vagy az idegrendszerben érzékeli a terhelés intenzitását, és a szervek (szív) védelmében megnehezíti az izomműködést.

Izomzati tényezők is rontják a szívbeteg terhelhetőségét

A capillarisban és az izomsejtben lévő parciális nyomáskülönség hajtja az oxigént az izomba. A legyőzendő ellenállást az izom egységnyi területére/térfogatára eső capillaris volumennel jellemezhetjük. Ez arányos a kapilláris felszínnel, hiszen a capillarisok lumene és struktúrája nem változik az edzéssel vagy a teljesítőképességgel. Az egységnyi capillarisfelszínen egységnyi hajtóerő hatására átáramló oxigénmennyiség is azonos, bármekkora a teljesítőképesség. A kistestű állatok izmában nagyobb a capillarisvolumen, ahogy az edzett ember izmában is. Az edzés 2–3 hónap alatt mintegy 40%-os mitokondriumgyarapodást, a capillarissűrűség 30%-os növekedését, 10%-os hemoglobinfelszaporodást vált ki, az edzés az izom specifikus alkalmazkodásával jár (30). Úgy tűnik, hogy az edzés okozta adaptív változások egyöntetűek a különböző fajokban: a capillaris/rostfelszín arány a fontosabb, és nem a diffúziós távolság, nem egyedül a capillarissűrűség (35). Idős férfiakban a rezisztenciatréning hatására éppúgy nő a capillaris/rostfelszín arány, mint a fiatalok állóképességi edzése nyomán, és ezt követi az aerob kapacitás javulása (26).

A fokozott oxigénkínálat növeli az izom oxigénfelhasználását, amint azt izolált izmon – emberben a quadricepsen – végzett mérések bizonyítják, és ennek alapján beszélünk izomtömeg-specifikus oxigénfelhasználásról (45). Futáskor a szív perctérfogatának akár 85%-a jut a lábba, s ha karergometriát is végeztetünk közben, ez a vér egy részét elcseni a lábtól (57). Ez ellen a noradrenalinszint emelésével próbál védekezni a szervezet, amely viszont fokozott glikolízist, emelkedő tejsavszintet eredményez. A hyperoxia vagy a hemoglobin allosztérikus változtatásával elért nagyobb oxigénhozzájutási lehetőség (47) növeli az izom oxigénfelhasználását, vagyis ilyen esetekben nem az izom aerob kapacitása a maximális oxigénfelvétel limitáló tényezője. Az oxigénkínálat és -felhasználás összefüggése azonban hiperbolikus: 30–40%-nál magasabb FiO_2 már alig növeli az izom oxigénfelhasználását (45).

A szívbetegekben a vázizomzatba áramló vér mennyisége kevesebb, amint ezt az infravörös-közeli spektroszkópia, arteriovenosus oxigéntartalom, a laktát- és egyéb különbségek tanúsítják (52, 60). Beteg egyénben az elfolyó vénás vér oxigéntartalma magasabb, mint egészséges vagy edzett személyben. Ha növeljük a vérátfolyást, a betegek izma nem képes több oxigént felhasználni (33, 52), szemben az egészségesek izmaival. Jellegzetes a szívbeteg, az újszíves oxigénfelvételének kinetikája a terhelés kezdetekor: késve éri el a steady state értéket. Ezt nem a véráramlás fokozódásának késése okozza, mert az éppen olyan gyors mint az egészségeseké, de az elfolyó vér oxigéntartalma nem csökken, sőt nő: magában az izomban van a metabolikus késlekedés oka, s ezt nem gyorsítja fel sem a bemelegítés, sem a véráramlás fokozása, sem a disszociációs görbe manipulálásával létrehozott oxigénnyomás-növelés (22, 45). Szívbetegekben az MR- vagy a PET-vizsgálat a terhelés alatt foltos anyagcsere-aktivitást jelez, nem homogén az izomban az oxidáció (58, 60). A biopszia tanúsítja, hogy a rostok oxidatív enzimaktívitása és annak anatómiai hordozója: a mitokondriumok mennyisége elmarad az egészségesekétől (14, 15).

A tartósan szívelégtelenségben szenvedők aerob anyagcseréjű rostjainak aránya és mérete kisebb, az anaerob rostok dominanciája alakul ki (14, 15). A makroerg foszfátszint és a pH alacsonyabb nyugalomban is (22, 59).

Az élettani módszerekkel elérhető *izomtömeg és az izom teljesítőképességének javítása* az utóbbi évtizedben a szívbetegek kiegészítő kezelésévé vált (4, 18, 36, 55, 62). Ennek patofiziológiai háttere az a tény, hogy az izom bizonyos körülmények között önálló szerepet játszik a szisztémás oxigénfelhasználásban, és hogy az aerob funkciós rendszer egyes tagjainak összhangját leginkább az edzésre bekövetkező krónikus alkalmazkodás teremti meg.

Edzéssel az aerob kapacitás 15–30, különleges genetikai konstelláció esetén legfeljebb 50%-kal fejleszthető az eddigi tapasztalatok szerint, és ez a tapasztalás a magasfokú állóképességi teljesítményre képes edzett és az edzetlen személy közötti akár 100%-os különbséget (40 illetve 80 ml/perc/kg) nem magyarázza meg. A természet világa hatalmas változatosságot mutat egy fajon belül is, így az „atletikus" kutyák vagy antilopok aerob kapacitása több mint a kétszeresével nagyobb mint az azonos testtömegű egyéb fajtársaiké. Az allometrikus variancia körülbelül a testtömeg 0,8 hatványával arányos maximális oxigénfelvételt tesz lehetővé: az egér testtömegre számított aerob kapacitása hatszor nagyobb mint a marháé. Emberen a testtömeg –0,75-ös hatványkitevőjével szokás számolni a relatív aerob kapacitást, ha a különböző testméretű személyeket „közös nevezőre" kívánjuk hozni.

Az oxigént mintegy 90%-ban a dolgozó izmok használják fel a terhelés alatt. A citrátkör enzimei a mitokondriumok belső bordáinak falába épített fehérjék. A térfogategységnyi mitokondrium oxigént felhasználó képessége 4–5 ml oxigén/perc × milliliter mitokondrium, e tekintetben nem tapasztaltak sem adaptív, sem allometrikus varianciát. Nem sűrűbb az edzett/atletikus izom mitokondriumbordázata sem (35 mm^2/mm^3 mitokondriumtérfogat), így a nagyobb mértékű oxidatív kapacitás a mitokondriumok mennyiségének (számának, nagyságának) növekedésével válik lehetségessé. A kistestű egér izomtérfogategységre eső mitokondriumvolumene mintegy hatszor

akkora, mint a féltonnás állatoké, vagyis arányos az aerob kapacitásukkal. Az azonos testtömegű állatok atletikus fajtáinak mitokondriumvolumene is követi az aerob kapacitásbeli, mintegy 2,5-szörös különbséget.

A mitokondriumfelszaporodás nem lehet korlátlan, hiszen hely kell a kontraktilis elemek számára. Természetes, hogy az oxidatív, lassú I. típusú rostok mitokondriummennyisége és aerob kapacitása változik az edzéssel (és követi a speciesek közötti fent említett varianciákat), vagyis azoké a motoros egységeké, amelyek az aerob jellegű izommunkában részt vesznek. A gyors, anaerob anyagcseréjű rostok aerob enzimkapacitása nem követi az egész test aerob kapacitásbeli különbségeit.

Pulmonalis korlátok

Az aerob funkciós rendszer tagjai közül a tüdőt sokáig „túldimenzionáltnak" tartották, mint amely a nem kóros esetekben a legnagyobb terhelés alatt is képes biztosítani a gázcserét, az oxigén és a széndioxid parciális nyomásértékek fenntartását a nyugalomban mérhető szinten.

A testi teljesítőképességet többnyire a *dyspnoe érzése* határolja be. Ez pszichofiziológiai fogalom, az élmény megélését jelenti, a megismeréssel és egyéb tényezőkkel módosítható, s e módosítás – deszenzitizáció – élettani módja a hozzászokás a testi tevékenységet kísérő jelenségekhez, így a fokozott ventilációhoz. Hangsúlyozni érdemes, hogy a dyspnoe – szemben mondjuk az angina pectorisszal – nem jár szervkárosodással. Igen sokféle ok és mechanizmus áll ezen érzés mögött. A vascularis receptorok a pitvarokban, a jobb kamra falában, az arteria pulmonalisban a terheléssel járó vérnyomás-fokozódást érzékelik. A mellkasfal tágulását az izmok, inak, ízületi összeköttetések feszülése tudósítja a központi idegrendszerrel, a légzőizmok megnyújtott volta is indító inger. A perifériás izom és a carotistest kemoreceptorai, a tüdő expandáltságát és a helyi irritációkat is érzékelő szenzoros receptorok (például a C-idegrostok) informálják az agytörzsi légzőcentrumokat és az agykérget. A pszichogén hatások szerepe pozitív és negatív irányban egyaránt igen jelentős lehet a dyspnoe szempontjából.

Mindezen szabályozási mechanizmusok sem magyarázzák meg mindig, hogy mitől dyspnoés a beteg (6). Alapvetően azonban igaz, hogy a szívbeteg légzése aránytalanul gyorsabban és nagyobb mértékben nő a terhelés elkezdésekor és fokozódásakor, mint a nem beteg személyeké. A spiroergometriás mutatók közül a VE/VO_2 és a VE/VCO_2 („az oxigénhez jutás és a szén-dioxid-kiürítés gazdaságossága") kedvezőtlenül magas érték (37, 38), amely mögött mindenképpen fennálló magyarázat az, hogy a betegek légzési holttere az egészségesekéhez képest kétszeresen nő a terhelés alatt. Ehhez vezet a bronchusok komprimáltsága folytán keletkezett obstrukció, és a perfúzió gyengélkedése miatt fokozódó perfúziós-ventilációs egyenetlenség (mismatch), ami artériás hypoxaemiára és kompenzáló fokozott légzésre hajlamosít. A légzés „hajtásában" a vérbeli kálium-ion-felszaporodás is szerepet kaphat. Légzésfokozódással igyekszik kompenzálni a szervezet a gyakran fennálló, adrenerg szerek belégzésére javuló, reverzíbilis hörgőszűkületet is.

A klinikai paraméterek közül a teljesen kilégzett állapotban mért maximális belégzőerő és a teljesen telt tüdőnél mért maximális kilégzőerő bár egyszerűen nyerhető mérőszám, az együttműködéstől jelentősen függ. Szívbetegekben többnyire alacsonyabb értékeket kapunk, mint a szélesen szóródó normáladatok.

A maximálisan fenntartható ventiláció a légzőizomzat állóképességét mutatja, azonban a hyperpnoe alatt az isocapnia biztosítása nem oldható meg rutin műszerezettséggel. A normális 90 liter/perc helyett a szívbetegekben 50 liter/perces, szívtranszplantáción átesettekben 70 l/perc körüli érték a maximálisan fenntartható isocapniás hyperventilatio. A 12–15 másodpercig mért maximális akaratlagos ventiláció is alacsonyabb az elvárthoz képest a szívbetegekben.

Képes-e a *légzőizomzat* megfelelni e fokozott igényeknek? A fő belégzőizom, a rekesz sokfelől és bőven kap vért. Különösen ennek, de a többi légzőizomnak a vérellátása is sokkal meredekebben emelkedik a fizikai terhelés alatt, mint a vázizmoké, akár a nyugalmi ötszörösére, abszolút értékben alig maradva el a szívizom súlyegységre eső vérátfolyásától (49). Emberen is tanulmányozható infraközeli differenciálspektroszkópiával a hemoglobin és mioglobin oxigenáltsága, s ebből tudjuk, hogy felléphet a légzőizomban ischaemia (25, 60). A légzőizmok oxigénigényével arányos a tension/time index: ha a belégzés tartama rövidebbé válik, mint az egész légzési ciklus idejének 13%-a, valószínű a belégzőizom fáradása. A rekesz az alacsony frekvenciás, 20 Hz alatti stimulációra viszont nem szokott EMG-fáradási jelet mutatni.

Légzőizom-túlterhelés

A fokozódó terhelés alatt a légzési elasztikus munka nő, ehhez obstrukció is járulhat inflatáltsággal. Ezek miatt a jól edzettek a dinamikus maximális belégzőerő 85–90%-át is elérhetik belégzés közben, a légzőizmok energiaigénye pedig a $VO_{2\ max}$-nak a 10%-át, jól edzettekben a 15–16%-át is eléri. Lovakban a szív perctérfogatának 16%-a jut ilyenkor a légzőizmokba. A rekesz a 80% feletti tartós munka során fáradhat (bilateralis idegingerléssel kimutathatóan), valószínűleg a metaboreceptorai sympathicus aktivitásfokozással befolyásolják a vázizmokat (érszűkítés? tágítás?) Ha a légzőizmot terheljük – nehezítve a belégzést –, illetve rásegítő pozitív nyomással vagy oxigén és híg gáz keverékével tehermentesítjük a fizikai terhelés közben, e manőverek a dyspnoeérzést és a teljesítményt a várt irányban módosítják (24). A szóbajövő mechanizmusok: 1. valószínű hogy a fáradó légzőizom reflexesen eltereli a vért a dolgozó vázizomtól, és ehhez járulhat a adódhat légzőizmok oxigénfogyasztása is. 2. a C-rostok a vaguson át vázizom-kontrakciót gátolnak. 3. a légzési ellenállás növelése zavarja reflexesen a vázizom motoros egységeinek működését.

Egészséges emberben ezek csak extrém nagy megterheléskor léphetnek fel, de például a szívbeteg ismert módon aránytalanul nagy ventilációemelkedéssel reagál a terhelésre (61). A nyo-

mássegítő lélegeztetés megszünteti a beteg dyspnoeérzését COPD, interstitialis tüdőbetegség, asthma esetében is. A szokásos „légzésfunkciós" paraméterek közül a diffúziós kapacitás, valamint a tüdő tágulékonyságának (compliance) romlása utal a fenti patomechanizmusra. A nehezített diffúzió következménye a terheléses hypoxaemia, a romló compliance pedig a légzési munkát fokozza. A tüdővolumenek általában nem térnek el jelentősen a várt értékektől, hacsak nem a dohányos múlt miatt, de bármilyen eltérés előfordulhat: vitálkapacitás- és FEV_1-csökkenés, compliance-romlás, gyengébb légzőizomzat, air trapping (a pletizmográfiával mért RV nagyobb, mint a héliumdilúcióval mért érték).

A légzőizomzat edzése jelenti az egyik beavatkozási lehetőséget. Az egész testtel végzett rehabilitációs aktivitás – az aerob edzés fiziológiás de nem specifikus edzésinger – hatékonysága a szívbetegekben is bizonyított. Nem képes változtatni az anatómiai adottságokon, hanem elsősorban az életfolyamatok gazdaságosabb kivitelezésére „tanítja" meg a szervezetet, és kedvezően befolyásolja a legtöbb rizikótényezőt is. A légzőizomzat edzése irányulhat a maximális erő javítására – ennek kevés hasznát látták. Ésszerűbb a légzőizomzat állóképességét javítani, amelyet szelektív módon a belégzést nehezítő rezisztenciaterheléssel, a belégzési küszöb emelésével (általában a maximális erő 30%-ánál nyit a szelep), vagy az előbb említett isocapniás hyperventilatiós manőverrel szoktak végeztetni. A szokásosan 3 hónapos, mindennap legalább 30 perces szelektív légzőizom-edzésekkel a fenntartható ventiláció 49-ről 77 l/percre, a MAV 100-ról 115 liter/percre, a belégzőerő 64-ről 78 vízcm-re, a kilégzőerő 94-ről 133 vízcm-re, a 6 perc alatt megtett táv 1101-ről 1421 lábnyira, a maximális oxigénfelvevő képesség 11-ről 13 ml/perc × kg-ra nőtt (33).

A terhelés alatt szorosan korrelál a szív perctérfogata, az artériás oxigéntartalom és a VO_{2max}. Az artériás oxigénkoncentrációval változik a VO_{2max} a csökkent oxigéntartalmú levegő belégzése, súlyos anaemia, pericardiumakadály esetében – vagyis a verővolumen a limitáló tényező, míg a tüdő és a légzőizmok „túldimenzionáltak" a klasszikus nézet szerint. Az alveoloarterialis O_2-differencia 2–3 szorosra növekedését alveolaris hyperventilatio kompenzálja, ezzel kiürül a szén-dioxid is, így az artériás oxigénnyomás és szaturáció szinten tartható.

Az edzéssel ezek a paraméterek/funkciók nem változnak, így az edzett személyen a légzőrendszer „relatív alultervezettség" helyzete alakulhat ki. Ennek jele a terheléses hypoxaemia és a légzőizomzat kifáradása.

Terhelés okozta artériás hypoxaemia (EIAH): A jelenséget elsősorban magas aerob kapacitású, egészséges versenyzőkön észlelhetjük, a terhelések 10–30%-ában is. A nyugalomhoz képest 3%-os szaturációcsökkenést meghaladó változás már csökkent maximális VO_2-vel jár (a teljesítménycsökkenés nem pontosan ennyi!). A steady state terhelés alatt is előfordul átmeneti szaturációcsökkenés, míg az igazi hypoxaemia a progrediáló terhelés során, a VO_{2max} 90%-a felett lép fel.

A terhelés indukálta hypoxaemia magyarázatai (8, 9, 10, 23, 24, 28, 29, 44):

– a pH és a hőemelkedés jobbra tolja a Hb-O_2 disszociációs görbét,
– VA/Q inhomogenitás,
– gyulladásos mediátorok, stresszjelenség,
– az arteria pulmonalisban a nyomás 40 Hgmm, wedge-nyomás 27 Hgmm felett: folyadékkiáramlás az interstitiumba,
– a légzés mechanikus akadályozottságai: kajak-kenu, úszás, evezés; a csapás:légzésarány változtatása javít.

Hyperoxiás, 26%-os O_2-belégzéssel kivédhető az EIAH. Legjobban azokon segít az oxigénpótlás, akikben nagy a deszaturáció, amely akár 10–15% is lehet, mint amelyet az edzetlenekben a 3000 méteres szint vált ki. A tartós teljesítőképességet kevésbé vizsgálták, de bizonyos, hogy nem pontosan annyit csökken, mint a VO_{2max}. Miért javul a teljesítmény az EIAH elkerülésével? Mert nő az oxigénkínálat, ahogy a vérdoppinggal is, de a hyperoxia eltereli a vért a dolgozó izomtól, az oxigén a nem aktív szövetekben használódik fel. Ha hypoxia lép fel az izmon kívül (szív, agy) akkor akár reflexesen, akár a verővolumen csökkentésével gátlódik a vázizmok aktivitása. Evezés közben adott oxigén nem növeli a vázizmok vérellátását, de javítja az agyi hypoxiát és nő a teljesítmény (41).

A tüdőmorfológia szerepe: A tüdőbeli gázcsere (DLO_2) a nyomáskülönbség és a vezetőképesség szorzatának eredője.

A vezetőképesség tényezői:

– az alveolaris és capillarisfelszín
– a szövet és a plazma vastagsága a vörösvértest és az alveolus között (diffúziós távolság),
– a tüdő capillaris vérmennyiség
– a vörösvértest és az alveolaris capillaris érintkezésének ideje (tranzitidő).

Morfológiailag a tüdő nagysága és a „gázcsereblokkok" mennyisége a gázcsere történésének színhelye, amely az alveolaris septum felszínével és az érintkező capillarisok sűrűségével jellemezhető. Ehhez adódik a capillarisokban a vörösvértest-sűrűség és a diffúziós távolság.

A septumok száma a tüdőn belül 400-500/cm, függetlenül a teljesítőképességtől, de a kis állatokban 1500, nagy emlősben 250. Az atletikus egyed kétszer annyi oxigént képes a vérébe „tölteni" azonos capillarisvolumenre számítva. A nagyobb DLO_2 okai: nagyobb a nyomáskülönbség a nagyobb hemoglobintartalom miatt, viszont a tranzitidő rövidebb. A nem edzett a kapacitás 50, az edzett annak 80 %-át használja ki (teleologia: tartalék a magasságra, a hypoxiával járó betegségekre stb.) Edzés nem indukál változást, csak a krónikus hypoxia, pneumonectomia (9).

A tüdő relatív nagysága nő a testtömeggel: egérben 35 ml/kg, a kutyában és emberben 60, lóban 100 ml/kg, a 20 kg-os antilopban 5 liter – 250 ml/kg – is lehet.

Az edzés a tüdő nagyságára csekély változásokat hoz, edzett emberben a vitálkapacitás, a TLC vagy az RV legfeljebb 10-20%-kal haladja meg az edzetlenekét, s a néhány hónapos edzéstől ilyen hatás nem várható.

A szimmorfózis hipotézis (56) szerint „az O_2-transzport minden eleme a szükségleteknek felel meg, nincs túltervezés, de a palacknyak bármelyik lépcső lehet".

Tehetünk-e *a sportoló és a beteg légzési funkcióinak javítása* érdekében? Nem adható edzés és versenyterhelés közben oxigén vagy könnyű gázkeverék, de a

rehabilitáció során igen. A reverzíbilis légúti obstrukció (asthma) gyógyszerrel megszüntetendő. Az EIAH-s sportoló ne eddzen magaslaton. Bikarbonátfogyasztás esetleg javíthatja az acidosis következményeit. A hypoxiás edzések haszna kétséges. A vér oxigenálása javíthat. Az oxigén diffúzióját segítheti a karotinoid crocetin. A vérdopping hatékony, de sportolók esetében tiltott eljárás. A légzőizomzat állóképességének edzése jelentősen, bár nem következetesen növelheti a teljesítményt.

Az egészséges sportoló és a szívbeteg teljesítményét légzőszervi funkciókorlátok is határolhatják. Ezek egy része gyógyszerrel, más része célzott edzéssel vagy szoktatással csökkenthető.

Mi határolja be a maximális oxigénfelvételt? A klaszszikus nézet szerint a verőtérfogat (3, 7). Az 1980-as évektől felgyűlt adatok szerint az izom oxidatív kapacitása, illetve vérellátása: a „periféria" akadályozza meg az intenzívebb terhelhetést (42, 43).

Modellanalízis szerint (11) sorba kapcsolt ellenállásnak tekintve az O_2-transzport útját, a centrális rész a 75%-ot, a periféria a 25%-ot limitálja, de hypoxia és az izomtömeg erősen eltolhatja az arányt. Integrált, interaktív lépésekből áll az aerob lánc (54). A kérdésre nincs egyszerű válasz, mert az aerob funkciós rendszer egyes tagjainak a működése nagyban függ a többiétől.

Egyetlen kis változás is markáns következményekkel jár az interakciókra (31, 54). A szív pumpafunkciója, a vér oxigenálása, az oxigén odajutása az izomhoz és az izomsejtek oxidatív kapacitása egyaránt szerepet játszanak mind az extrém élettani, mind patológiás körülmények között az ember aerob kapacitásának növelésében illetve korlátozásában.

IRODALOM: 1. *Bassett, D. R., Howley, E. T.:* Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. Med. Sci. Sports Exerc., 2000, *32,* 70-84. – 2. *Bassett, D. R., Howley, E. T.:* Maximal oxygen uptake: „classical" versus „contemporary" viewpoints. Med. Sci. Sports Exerc., 1997, *29,* 591-603. – 3. *Bergh, U., Ekblom, B., Astrand, P. O.:* Maximal oxygen uptake „classical" versus „contemporary" viewpoints. Med. Sci. Sports Exerc., 2000, *32,* 85-88. – 4. *Bjarnason-Wehrens, B., Predel, H. G., Graf, C. és mtsai:* Anderung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch ein vierwöchiges kardiales Rehabilitationsprogram der Phase II. Z. Kardiol. 1999, *88,* 113-122. – 5. *Boussuges, A., Molenat, F., Burnet, H. és mtsai:* Operation Everest III (Comex 97): Modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2000, *161,* 264-270. – 6. *Caruane-Montaldo, B., Gleeson, K., Zwillich, C. W.:* The control of breathing in clinical practice. Chest, 2000, *117,* 205-225. – 7. *Christensen, E. H.:* Beitrage zur Physiologie schwerer körperlicher Anstrengung. Arbeitsphysiol., 1931, *4,* 453-469. – 8. *Decker, M. J., Hoekje, P. L., Strohl, K. P.:* Ambulatory monitoring of arterial oxygen saturation. Chest, 1989, *95,* 717-722. – 9. *Dempsey, J. A., Hanson, P., Henderson, K.:* Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy humans at sea-level. J. Physiol. (London). 1984, *355,* 161-175. – 10. *Dempsey, J. A., Sheel, A. W., Derchak, P. A. és mtsai:* Mögliche Einschränkungen der sportlichen Belastbarkeit durch das Atmungssystem. Dtsch. Ztschr. für Sportmed., 2000, *51,* 318-26. – 11. *diPrampero, P. E.:* Metabolic and circulatory limitations to VO2max at the whole animal level: J. Exper. Biol., 1985, *115,* 319-332. – 12. *Duncan, G. E., Howley, E. T., Johnson, B. N.:* Applicability of VO_{2max} criteria: discontinuous versus continuous protocols. Med. Sci. Sports Exerc., 1997, *29,* 273-278. – 13. *Enoka, R. M., Stuart, D. G.:* Neurobiology of muscle fatigue. J. Appl. Physiol., 1992, *72,* 1631-1648. – 14. *Fekete, Gy., Boros, Zs., Cserhalmi, L. és mtsa:* On skeletal muscle fibers of cardiac patients. J. Muscle Res., 1985, *5,* 223. – 15. *Fekete, Gy., Boros, Zs., Cserhalmi, L. és mtsa:* Skeletal muscle biopsy studies of cardiac patients. Acta Physiol. Hung., 1987, *70,* 369-374. – 16. *Franciosa, J. A., Park, M., Levine, T. B.:* Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. Am. J. Cardiol., 1981, *47,* 33-39. – 17. *Gandevia, S. C.:* Neural control in human muscle fatigue: changes in muscle afferents, motoneurones and motor cortical drive. Acta Physiol. Scand., 1998, *162,* 275-283, 163, 305. – 18. *Gordon, A., Hultman, E., Kaijser, L. és mtsai:* Creatinine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. Cardiovasc. Res., 1995, *30,* 413-418. – 19. *Green, H. J., Sutton, J. R., Young, P. és mtsai:* Operation Everest II: muscle energetics during maximal exhaustive exercise. J. Appl. Physiol., 1989, *66,* 142-150. – 20. *Green, H. J., Patla, A. E. és mtsai:* Maximal aerobic power: neuromuscular and metabolic considerations. Med. Sci. Sports Exerc., 1992, *24,* 38-46. – 21. *Grossi, B., Poole, D. C., Richardson, R. S. és mtsai:* O_2 uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. J. Appl. Physiol., 1996, *80,* 988-998. – 22. *Hamilton, A. L., Kilian, K. J., Summers, E. és mtsai:* Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, *152,* 2021-2031. – 23. *Harms, C. A., McClaran, S. R., Nickele, G. A. és mtsai:* Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. J. Physiol. (London) 1998, *507,* 619-628. – 24. *Harms, C. A., Wetter, T. J., Croix, C. M. és mtsai:* Effects of respiratory muscle work on exercise performance. J. Appl. Physiol., 2000, *89,* 131-138. – 25. *Hayot, E. M., Ramonatxo, M., Matecki, S. és mtsai:* Noninvasive assessment of inspiratory muscle contraction during exercise. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, *162,* 2201-2207. – 26. *Hepple, R. T., MacKinnon, S. L. M., Goodman, J. M. és mtsai:* Resistance and aerobic training in older men: effects on VO_2 peak and the capillary supply to skeletal muscle. J. Appl. Physiol., 1997, *82,* 1305-1310. – 27. *Hill, A. V., Lupton, H.:* Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. Q. J. Med., 1923, *16,* 135-171. – 28. *Hopkins, S. R., Gavin, T. P., Siafakas, N. M. és mtsai:* Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes. J. Appl. Physiol., 1998, *85,* 1523-32. – 29. *Hopkins, S. R., McKenzie, D. C., Schoene, R. B. és mtsai:* Pulmonary gas exchange during exercise in athletes: I. Ventilation-perfusion mismatch and diffusion limitation. J. Appl. Physiol., 1994, *77,* 912-917. – 30. *Hoppeler, H., Weibel, E. R.:* Structural and funcional limits for oxygen supply to muscle. Acta Physiol. Scand., 2000, *168,* 445-456. – 31. *Jones, N. L., Killian, K. J.:* Exercise limitations in health and disease. N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 632-641. – 32. *Keul, J., Dickhuth, H. H., Lehmann, M. és mtsai:* The athletes heart – hemodynamics and structure. Int. J. Sports Med., 1982, *3,* 33-43. – 33. *Mancini, D. M.:* Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis., 1995, *37,* 347-370. – 34. *Martin, D. G. Ferguson, E. W., Wigutoff, S. és mtsai:* Blood viscosity responses to maximal exercise in endurance-trained and sedentary female subjects. J. Appl. Physiol., 1985, *59,* 348-353. – 35. *Matthieu-Costello, O., Agey, P. J., Wu, L. és mtsai:* Capillary-fiber surface ratio in rat fast-twitch hindlimb muscles after chronic electrical stimulation. J. Appl. Physiol., 1992, *89,* 113-132. – 36. *McKelvie, R. S., Teo, K. K., McCartney, N. és mtsai:* Effects of exercise training in patients with congestive heart failure – a critical review. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, *25,* 789-796. – 37. *Messner-Pellenc, P., Ximenes, C., Brasileiro, C. F. és mtsai:* Cardiopulmonary exercise testing. Chest, 1994, *106,* 354-60. – 38. *Mohnssen, S. R., Weisman, I. M., Zeballos, R. J. és mtsai:* Heart or lung disease. Determining the primary cause for dyspnea on exertion. Chest, 1998, *113,* 1705-1710. – 39. *Morgan, D. W., Bransford, D. R., Costill, D. L. és mtsai:* Variation in the aerobic demand of running among trained and untrained subjects. Med. Sci. Sports Exerc., 1995, *27,* 404-409. – 40. *Myers, J., Walsh, D., Buchanaan, N. és mtsai:* Can maximal cardiopulmonary capacity be recognized by a plateau in oxygen uptake? Chest 1989, *96,* 1312-1316. – 41. *Nielsen, H. B., Boushel, R., Madsen, P. és mtsai:* Cerebral desaturation during exercise reversed by O2 supplementation. Am. J. Physiol., 1999, *277,* H1045-52. – 42. *Noakes, T. D.:* Maximal oxygen uptake: „classical" versus „contemporary" viewpoints: a rebuttal. Med. Sci. Sports Exerc., 1998, *30,* 1381-1398. – 43. *Noakes, T. D.:* Challenging beliefs: ex Africa semper aliquid novi. Med. Sci. Sports Exerc., 1997, *29,* 571-590. – 44. *Prefaut, C., Durand, F., Mucci, P. és mtsai:* Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes. Sports Med., 2000, *30,* 47-61. – 45. *Richardson, R. S., Grassi, B., Gavin, T.*

P. és mtsai: Evidence of supply-dependent VO_{2max} in the exercise-trained human quadriceps. J. Appl. Physiol., 1999, *86,* 1048-1053. – 46. *Richardson, R. S., Harms, C. A., Grassi, B. és mtsai:* Skeletal muscle: master or slave of the cardiovascular system? Med. Sci. Sports Exerc., 2000, *32,* 89-93. – 47. *Richardson, R. S., Tagore, K., Haseler, L. és mtsai:* Increased VO_{2max} with right shifted HbO_2 dissociation curve at a constant O_2 delivery in dog muscle in situ. J. Appl. Physiol., 1998, *84,* 995-1002. – 48. *Roberts, D., Smith, D. J.:* Erytropoietin concentration and arterial haemoglobin saturation with supramaximal exercise. J. Sports Sci., 1999, *17,* 485-493. – 49. *Roussos, C., Macklem, P. T.:* The respiratory muscles. N. Engl. J. Med., 1982, *307,* 786-797. – 50. *Sliwinski, P., Jan, S., Gauthier, A. P., Macklem, P. T.:* Influence of global inspiration on muscle fatigue on breathing during exercise.J. Appl. Physiol., 1996, *80,* 1270-1278. – 51. *Spengler, C. M., Boutelier, U.:* Breathless legs? Consider training your respiration. N. Physiol. Sci., 2000, *15,* 101-105. – 52. *Sullivan, M. J., Hawthorne, M. H.:* Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis., 1995, *38,* 1-22. – 53. *Taylor, H. L., Buskirk, E., Henschel, A.:* Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. J. Appl. Physiol., 1955, *8,* 73-80. – 54. *Wagner, P. D., Hoppeler, H., Saltin, B.:* Determinants of maximal oxygen uptake. In The Lung (Szerk.): Crystal, R. G. és mtsa. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997, 153. – 55. *Weber, T. H., Kirchgatterer, A., Auer, J. és mtsai:* Körperliche Aktivität und Training bei Herzinsuffizienz. Z. Kardiol., 2000, *89,* 227-235. – 56. *Weibel, E. R.:* Design and morphometry of the pulmonary gas exchanger. In The Lung. Szerk.: Crystal, R. G. és mtsai. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997, 82. – 57. *Wetter, T. J., Harms, C. A., Croix, C. S. és mtsai:* Effects of respiratory muscle loading and unloading on time to exhaustion during cycle ergometry. Med. Sci. Sports Exerc., 1998, *30,* S190. – 58. *Wilson, J. R., Mancini, D. M.:* Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 22, Suppl. A, 93-98. – 59. *Wilson, J. R.:* Exercise intolerance in heart failure: importance of skeletal muscle. Circulation, 1995, *91,* 559-561. – 60. *Wilson, J. R., Mancini, D. M., McCully, K. és mtsai:* Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. Circulation, 1989, *80,* 1668-1674. – 61. Working Group Report: Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. Eur. Heart J., 2001, *22,* 37-45. – 62. Working Group Report: Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. Eur. Heart J., 2001, *22,* 125-135.

(Apor Péter dr., *Budapest,* Pf. 939. 1535
e-mail: p.apor.md@freemail.hu)

„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

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

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Az Opel Danubia 7 éves javítási tapasztalata alapján a következő ajánlatot nyújtja az Opel tulajdonosok részére:

- olajcsere 6 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés a szervizben
- revízión kívül felhasznált alkatrész és munkadíj árából 5% kedvezmény.

Ajánlatunk 2001. december 31-ig érvényes.
Ajánlatunkról részletes felvilágosítást kaphat a raktár és a szerviz telefonszámán.

A RENDSZERES SZERVIZELÉS
NÖVELI GÉPKOCSIJA ÉRTÉKÁLLÓSÁGÁT.

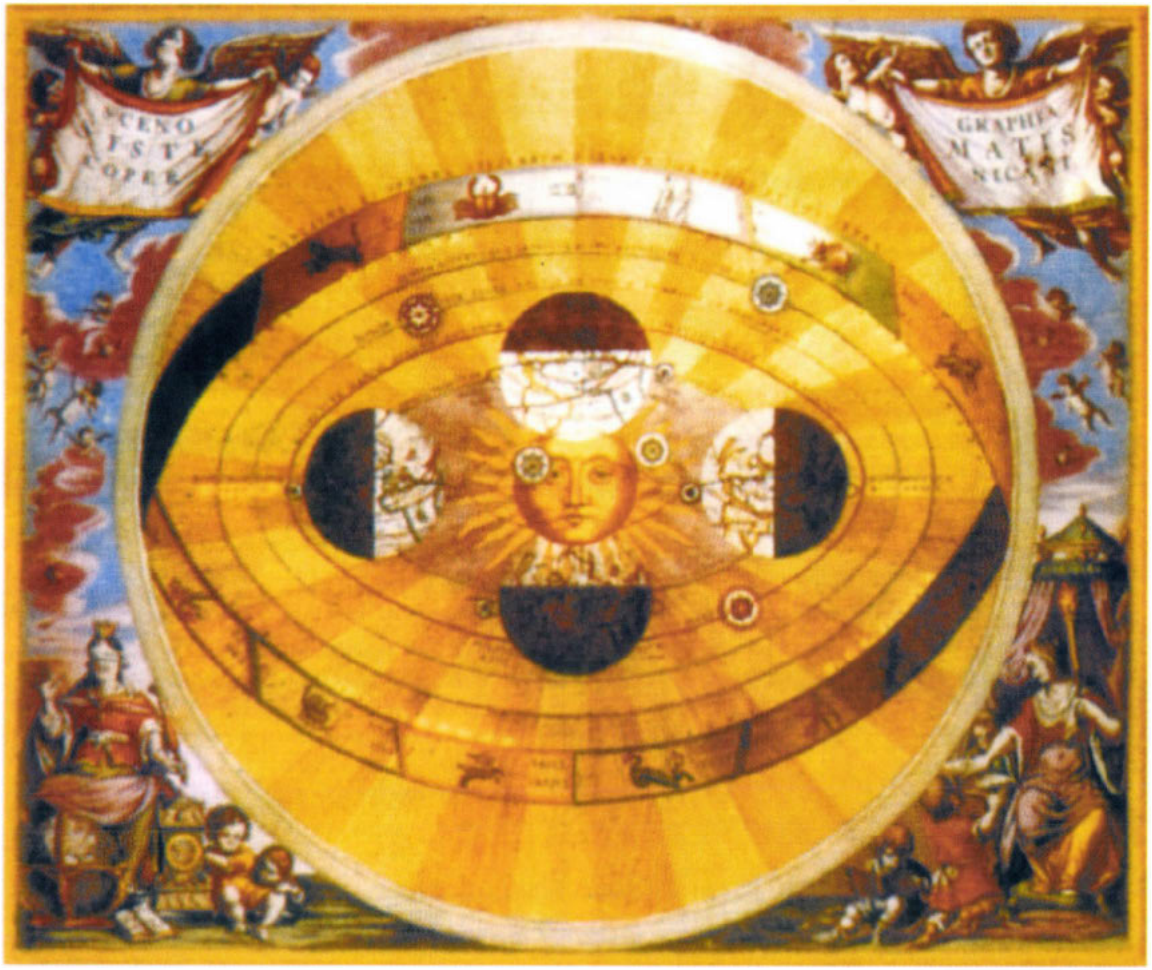
Vevőszolgálati tel.:	310-0203, 310-2868
Raktár tel.:	310-2871
Szalon tel.:	310-0010, 310-1099
Fax:	310-2880
Használttelep tel.:	310-2915

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Nyitva tartás:
Vevőszolgálat: H-Cs: 7-18 P: 7-15.30
Szerviz és raktár: H-Cs: 7.30-16.30 P: 7.30-15.30
Szalon: H-P: 8-18 Sz: 9-13

Trental®
Pentoxifyllin
drazsé és injekció

Aventis

Eppur si muove!
És mégis „kering”!



Fokozza a károsodott keringésű területek mikrocirkulációját

Bővebb felvilágosításért kérjük forduljon irodánkhoz:

Aventis Pharma Kft. · 1036 Budapest, Lajos u. 48–66.
Tel.: 250-8320, Fax: 250-8325 · www.aventis.hu · e-mail: hungary@aventis.com

Elzáródást okozó bal oldali vastag- és végbéldaganatok primer resectiója bélmosás nélkül

Lengyel László dr., Szakáts Tibor dr.és Kóti Csaba dr.

Területi Kórház Berettyóújfalu, Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Lengyel László dr.)

A szerzők a vastagbélelzáródását okozó bal oldali vastag- és végbéldaganatok kezelésére alkalmazott műtéti eljárást és a korai eredmények ismertetését tűzték ki célul. Retrospektív módon feldolgozták 1996–2000 között kezelt 28 beteg adatait, akiket bélmosás nélkül, ortográd dekompresszióval és primer anastomosissal operáltak. Részletesen leírják a műtéti módszert, feldolgozták a szövődményeket, halálozást. A betegek átlagos életkora 71 ± 9,7 év volt, egy kivételével mindegyiknek társbetegség is súlyosbította állapotát. Az átlagos műtéti idő 116 ± 42 perc volt. Kilenc rectumdaganat reszekciója után gépi, a többi esetben kézi anastomosist készítettek. A bélműködés a betegek 89%-ában a negyedik napra helyreállt. Sebészeti szövődményt 3/28 (10,79%) betegben észleltek (varratelégtelenség 1, steril sebszétválás 1 és egy sebgennyedés). Nem sebészeti szövődményt három tüdőgyulladás jelentett. A műtéti sorozat során 1 (3,5%) beteget vesztettek el. A műtét utáni kórházi tartózkodás 12 ± 5 nap, a betegek 70%-a 11 napon belül otthonába távozott. Az elzáródást okozó bal oldali vastagbéldaganatok műtéti kezelése ortográd decompressióval és primer resectióval gyakorlott kézben biztonságos eljárás, a betegek gyors felépüléséhez vezet és az életminőség jelentősen kedvezőbb, mint a több lépésben végzett műtétek esetében.

Kulcsszavak: colorectális daganat, baloldali elzáródás, primer resectio bélmosás nélkül

Primary resection of left-sided colon and rectal cancer obstruction without on table colonic lavage. Of the study is to show the results of early postoperative period of left-sided large bowel obstruction (LBO) and methods of decompression without colonic lavage and primary resection. Retrospective analysis of 28 patients admitted to the Surgical Department with LBO between years 1996 and 2000 were treated with ortograde decompression, and primary resection without on table colonic lavage. The surgical method, complications and mortality are pointed out. The patients average age were 71 ± 9.7 years and only one was free of comorbidity. The average time of operative interventions was 116 ± 42 minutes. 9 patients out of 28 had rectum cancer their anastomosis were made by instrumental way and the others by hand. The bowel movement was restored (in 89%) on the fourth day of operation. Surgical complications were observed at 3/28 patients (10.7%), and non surgical complication at three patients. Mortality rate 3.5%, one patient was lost. The average hospital stay was 12 ± 5 days, 70% of the patients were at home within 11 days. The emergency surgical treatment of left-sided colonic obtruction caused by cancer treated by ortograde decompression and primary resection without colonic lavage is a safe method in experienced surgeon hand. The patients have a short recovery period and better quality of life.

Key words: colorectal cancer, left-sided obstruction, primary resection, decompression without colonic lavage

A vastagbél daganatainak első tünete 8–23%-ban az akut elzáródás (8, 14). A jobb oldali colonfél szűkületet okozó daganatainak ellátására kialakult standard műtéti technika a jobb oldali hemicolectomia. A bal oldali vastagbél-, végbél-elzáródást okozó daganatok műtéti kezelésére több módszer ismeretes, melyeknek célja:

– a beteg ileuszos állapotának megszűntetése,
– a daganatos bélszakasz eltávolítása az onkológiai elveknek megfelelően,
– biztonságos műtéti technikával helyreállítani a tápcsatorna folytonosságát.

Ezen elvek megvalósulhatnak *egy lépésben* [primer resectio bélmosással (5, 6, 7, 9, 30) vagy anélkül (22, 23, 26, 33), kiterjesztett bal oldali hemicolectomia (1, 2, 28, 29, 31)], *több lépésben* (két, három, időben eltolt szakaszban végzett beavatkozások) (4, 12, 15, 35). A beteg elsődleges érdeke a minél hamarabbi teljes felgyógyulás, ami a sebész döntésén múlik. A nemzetközi irányzat a primer resectiot részesíti előnyben (7, 12, 19, 24, 26). A septicus szövődményektől való félelem tartja vissza a sebészek nagy részét a bal colonfél elzáródását okozó daganatok egy ülésben történő ellátásától.

Műtéti módszerünk a fenti elvekhez igazodik, a daganatos bélszakasz mobilizálása és a proximalis bélszakasz ortográd decompressiója után primer anastomosist készítünk. A feldolgozás célja a betegek és a betegség jellegzetes adatainak bemutatása mellett a posztoperatív szak néhány adatának is-

mertetése (bélműködés helyreállása, szövődmények, halálozás), melyek alapján az eljárás értéke megítélhető.

Betegek és módszer

Berettyóújfalui Területi Kórház Sebészeti Osztályán 1996 és 2000 között 325 vastag- és végbéldaganatos betegen végeztünk műtétet. Közülük 35 esetben a bal oldali colonfél és végbél elzáródást okozó daganata miatt történt 28 primer resectio és 7 Hartmann-műtét.

Adatgyűjtés és definíciók: retrospektíven a következő adatokat gyűjtöttük ki: nem, életkor, társbetegségek, daganat lokalizációja, TNM-stádium, műtéti idő (bőrmetszéstől a bőr zárásáig eltelt idő), műtéti technika (műtét neme, decompressió), az anastomosis típusa és a műtét kiterjesztése. A posztoperatív szak eseményei közül a bélműködés megindulását azzal a nappal jellemeztük, amely napon az első széklet ürült, majd rendszeressé vált, bár a bélhangok megjelenését és szél távozását már korábban is észleltünk. A szövődmények közül sebészeti jellegűnek tekintettük a műtéti területen, hasfali sebben létrejött elváltozásokat, nem sebészeti jellegűnek az extraintestinalis szervrendszerekben észlelt elváltozásokat. Műtéti halálozásnak a műtétet követően 30 napon belüli halálozást tekintettük. A posztoperatív kórházi tartózkodást a műtét és a hazabocsátás között eltelt napok számával írtuk le.

Statisztikai módszerként statisztikai leírósorokat, átlagszámítást, kumulatív százalékos értéket, szórásnégyzetet alkalmaztunk.

Műtéti technika: medián behatolásban nyitottuk meg a hasüreget és a hasi állapot felmérését követően az onkológiai elveknek megfelelően skeletizáltuk a daganatos bélszakaszt, eltávolítva a regionális nyirokcsomókat. A tumor alatt a belet De Martel–Wolfson-klipsszel zártuk, a klipsz feletti bélszakaszt lekötöttük, majd a belet szikével átvágtuk. A skeletisált bélszakaszt plasztikzacskóba helyeztük.

Decompressio: A kb. 150 cm hosszú plasztikzacskóba ollót helyeztünk, majd a zacskót fixáltuk a skeletizált bélszakaszon úgy, hogy az előre behelyezett ollót az operatőr kezelni tudja. A daganattól oralisan az antimesenterialis felszínen nyitottuk meg a belet, ezután az ollót végigcsúsztattuk a zacskó aljáig, majd a műtőssegéd eltávolította azt, és a zacskó végét lezárta. Manuális fejéssel folyamatosan ürítettük ki az ileusos béltartalmat – egyre távolabbról indulva az elzáródástól – egészen a vékonybél beszájadzásáig, mindaddig, míg a vastagbél normális méretűre esett össze, és a peristaltica megindult. A béltartalom kiürítése közben kerültük az erőteljes mozdulatokat, kíméletes technikát alkalmaztunk a bélfal iatrogén károsodásának elkerülésére. Minden esetben meggyőződtünk a bentmaradt bél életképességéről, és az anastomosist csak ezután készítettük el. A béltartalom zárt rendszerben üríthető ki, így a műtéti terület nem szennyeződik, és a személyzetet alig éri kellemetlen szagélmény. A zacskón kívül helyeztük fel a másik De Martel–Wolfson-klipszet, amely alatt a belet elkötöttük és átvágtuk, a plasztikzacskóval együtt távolítottuk el. A dekompresszió 15–20 percet vesz igénybe.

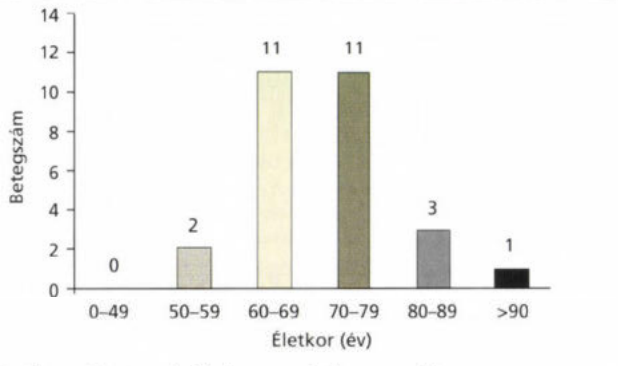
Anastomosis elkészítése: kézi és gépi módszer alkalmazása előtt mindkét bélvégtől 5–8 cm-re puha bélfogót helyeztünk fel az anastomosis elkészítésének idejére.

Kézi módszerrel: két bélvég egymás mellé fektetése után csomós seromuscularis öltéseket helyeztünk be, majd az alsó klipszet eltávolítottuk, a belet megnyitottuk és nedves száltörlésekkel lumenét, kitisztítottuk. Ugyanígy jártunk el a proximalis béllumen tisztítása során is. Tisztának tekintettük az anastomosis területét, ha azon székletmaradványok nem voltak. Amennyiben a bélzúzó területén összenyomott székletszennyezést észleltünk, a zúzott bélcsíkot kimetszettük. A belső tovafutó varratsort 4/0-ás felszívódó atraumatikus varróanyaggal készítettük el felöltve a nyálkahártyát és megakasztva a seromuscularis sebszélet. Az elülső falat néhány (5–7) seromuscularis öltéssel egyesítettük.

Gépi anastomozis esetén a dohányzacskó varrat behelyezése előtt tisztítottuk ki a distalis, majd a proximalis bélszakaszt. Az anusnyíláson keresztül a bent maradt bélszakaszt teljes hosszában kitisztítottuk fiziológiás konyhasóval hígított povidone-iodine (Betadine®) oldattal a gép felvezetése előtt. A kismedencében lévő anastomosisokat *gázpróbával* teszteltük (folyadékkal feltöltjük a kismedencét, és a bél lumenébe gázt terelünk, a folyadékban a gáz kiáramlása rögtön észrevehető). Pozitív gázpróbát egyetlen esetben sem észleltünk

Eredmények

Betegeink közül 17 nő és 11 férfi (arány = 1,5: 1), több mint fele 70 évnél idősebb volt, a kormegosztást az *1. ábra* mutatja, az átlagos életkor 71 ± 9,7 év (legfiatalabb 51, a legidősebb 96 éves).



1. ábra: A betegek életkor szerinti megoszlása

Társ- és kísérőbetegségeket egy eset kivételével minden betegünknél észleltünk. Gyakorisági sorrendben ezek a következők: ISZB 15, magas vérnyomás 10, cukorbetegség 5. Malignus tumor három betegünk anamnézisében szerepelt, egy malignus hisztiocitoma, mely miatt 3 éven belül két műtétet végeztek. Két esetünk közül az egyiknél 6 évvel korábban a coecumból indult ki és okozott ileust egy daganat, másik betegünknél 27 évvel korábban jobb oldali hemicolectomia coecumtumor, 15 éve ileumból kiinduló daganat miatt történt műtét, az ileust okozó harmadik primer daganata a sigmabélen volt.

A daganatok lokalizációja: flexura lienalis: 5, colon descendens: 2, sigmabél: 12, rectosigmoidalis átmenet: 7, rectum: 2.

A daganatok stádiummegoszlása (TNM): St. I.: 1, St. II.: 17, St. III.: 9, St. IV.: 1.

Műtéttel kapcsolatos adatok

Minden beteg perioperatív antibiotikum-profilaxisban részesült [cefotaxime (Claforan®) 1 g], rizikótényezők alapján 8 betegnél thrombosisprofilaxist alkalmaztunk [nadroparin (Fraxiparin®)]

A műtéti idő átlagosan 116 ± 42 perc, a legkisebb érték 70, a maximális érték 200 perc volt.

A műtéti megoldások: bal oldali hemicolectomia: 7, sigmaresectio: 12, rectosigma-resectio: 9.

Kiterjesztett műtétet végeztünk onkológiai okokból három betegben: 2 esetben a bal oldali petefészek tumoros infiltratiója miatt, 1 esetben a daganattal együtt a pancreasfarok és a lép is eltávolításra került.

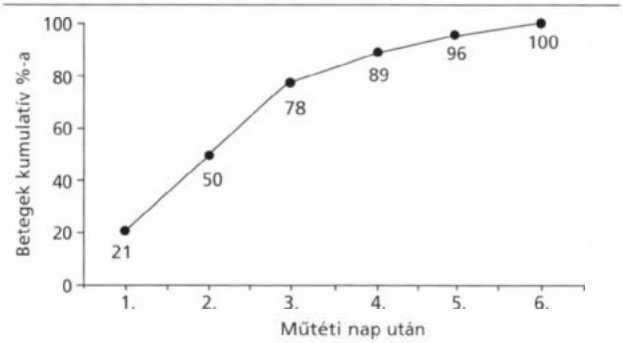
Szimultán műtét két betegben történt köves epehólyag miatt, ezek közül az egyik elgennyedt, lezárt epehólyag volt.

A 26 end-to-end anastomosis mellett 2 end-to-side anastomosis készült. A kilenc rectosigma-, ill. rectumdaganat eltávolítása után end-to-end gépi anastomosissal állítottuk helyre a bél folytonosságát. Ezeknél a betegeknél a distalis bélcsonk a peritoneumáthajlás feletti 5 cm-nél lejjebb volt, 2 esetben alacsony resectio történt.

Egy 96 éves nőbetegnél készült katéter coecostoma a coecum elülső falán észlelt perforatiós nyílás miatt. Az ileust okozó daganat a sigmabélen volt. A stoma 3 héten belül spontán záródott.

Posztoperatív szak

A *bélműködés megindulását* és helyreállását a *2. ábra* mutatja be. A kumulatív százalékos értékből kitűnik, hogy a bélműködés a betegek 89%-ában a 4. napra helyreállt. Hashajtót mindössze 3 betegnek kellett adni.



2. ábra: A bélműködés helyreállása a műtét után

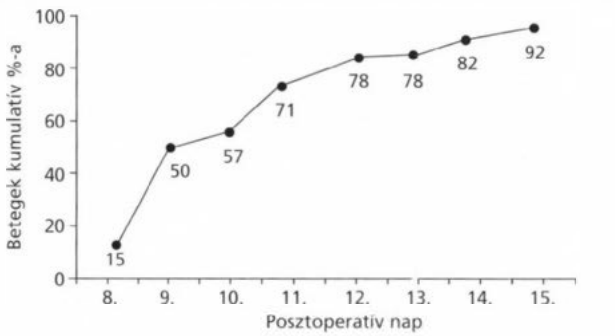
Szövődmények

Sebészeti szövődmények elfordulása: 3/28 (10,7%), varratelégtelenség 1, steril sebszétválás 1, mindkét beteg reoperációra került, az előbbinél Hartmann-műtétet végeztünk, másik esetben a hasfal újraegyesítése Ventrofil behelyezésével történt. Sebgennyedés egy betegünknél következet be, az észlelés után a sebet nyitva kezeltük és gyógyult.

Nem sebészeti szövődményként 3 tüdőgyulladást észleltünk (10,7%), amelyek antibiotikum adására és légzésterápiára gyógyultak.

Műtéti halálozás: 73 éves nőbeteget vesztettünk el, akinek a kórtörténetében a bal hónaljárokból malignus histiocytoma eltávolítása, kóros elhízás (110 kg), ischaemiás szívbetegség és hypertonia szerepelt. Ileust okozó sigmatumor miatt primer resectiót, intraoperatív ortográd decompressiót végeztünk és end-to-end anastomosist készítettünk. A műtét utáni harmadik napon bélműködése rendeződött, hetedik napon észleltük a klinikai kép alapján a varratelégtelenség tüneteit. Sürgős reoperáció során Hartmann-műtét és a hasüreg alapos átmosása történt. Cardiopulmonalis állapota fokozatosan romlott, a 14. napon a beteget elvesztettük. Mortalitás 3,5%.

A posztoperatív napok átlagos száma 12 ± 5, a legrövidebb 8, a leghosszabb 38 nap volt. A *3. ábra* kumulatív százalékos értékben tünteti fel a hazaengedés dinamikáját, a betegek 70%-a 11 napon belül otthonába távozott.



3. ábra: A betegek hazabocsátásának ideje

Megbeszélés

A bal oldali elzáródást okozó vastagbéldaganatok kezelésére számos eljárást dolgoztak ki és alkalmaznak (4, 8, 6, 12, 26). Az ileusos beteg állapotának javításában lényeges a megfelelő folyadék- és elektrolitpótlás azonnali megkezdése mellett a béltraktus decompressiója, mely történhet műtét előtt, alatt és után.

A *műtét előtti béldecompressio* célja az elzáródott bél átjárhatóvá tétele a daganat lézeres megkisebbítésével (10, 16), stentbeültetéssel (17, 31, 32), oralis irányból endoszkóp segítségével levezetett hosszú szondával szívják le a béltartalmat (11). A szűkületbe vezetett ballon segítségével is átjárhatóvá tették a belet (34). Ezen módszerek alkalmazását követően néhány napon belül elektív műtétet végeznek.

Műtét közben az ileusos béltartalom retrográd irányban történő manuális fejéssel a gyomorba, onnan vastag szondán keresztül a külvilágba kerül. A vékonybélrendszer alaposan kiüríthető, de a vastagbélrendszer már nehezebben, a Bauchin-billentyű jelenléte miatt. Zárt rendszert nehezen lehet létesíteni, a kiürítés alatt a műtő levegője, az altató orvos területe szennyeződhet, a személyzet komfortérzete csökken. Az anterográd decompressio során a daganat feletti nyíláson keresztül ürítik ki a béltartalmat,

mely kiegészíthető intaoperatív bélmosással a bél intraluminalis szennyezettségének csökkentésére (5–7, 9, 18, 21, 25, 28, 30). Ekkor a coecumba vezetett csövön keresztül juttatják az öblítőfolyadékot a bélbe, és az elvezetés a tumor feletti nyíláson a bélbe vagy a bél köré helyezett csővel történik. Mindez közel egy órával hosszabbítja meg a műtéti időt, és a szennyeződés lehetősége is nagyobb, mivel két enterotomia van. Az öblítés nélküli decompressio során az utóbbi lépés elmarad (22, 23, 33). Kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia végzésekor hasonló elvek szerint történhet a decompressio, de arra is van példa, hogy a pangó tartalommal együtt kerül eltávolításra a daganatos bélszakasz, ez is kiegészíthető a béltartalom retrográd lefejésén (2, 7, 12, 19, 24, 28, 29).

Műtét utáni decompressio esetén az elzáródás feletti bélszakasz hasfal elé helyezésével (coecostoma, transversostoma, sigmoidostoma) megteremtődik a lehetőség a béltartalom műtét utáni távozására a bélműködés helyreállására bízva az ileusos állapot rendeződését. Ekkor is történhet intaoperatív anterográd decompressio. Ezek a módszerek hosszabb ideig tartják fent az ileuszos állapotot (plusz 2–3 nap), megnyújtva ezzel a beteg gyógyulását és az ápolási időt (4, 15, 19, 24, 26, 35).

A béllumen „tisztaságának" mennyiségi és minőségi ismérveit sem elektív, sem akut vastagbélműtétek esetén a szakirodalom nem határozza meg pontosan, ezek a tényezők a sebész szubjektív megítélésén alapszanak. Elektív műtétek során is gyakran találkozunk szűkítő daganatokkal, és ekkor is elvégezzük a primer resectiót, habár tudjuk, hogy a béltisztítás nem volt tökéletes. Nem körvonalazott az sem, hogy milyen hosszúságú bélszakasz megtisztítása az ideális, elektív műtétek során sem tudjuk, hogy az anastomosis készítésétől 5 cm-rel távolabb milyen a bélfal székletszennyezettsége. Az anastomosis elkészítésének ideje alatt a béllumen makroszkópos tisztítása minden esetben kötelező, és csak arra a területre terjed ki, ahol az anastomosis készül. Alapelv, hogy makroszkópos székletmaradványok ne legyenek. A fertőtlenítő oldat alkalmazása a béllumen kitörlésére már nem általánosan alkalmazott eljárás, inkább hagyomány, mint tudományos tény. *Miettinen és mtsai* (20) közleményében prospektív randomizált tanulmányról számolnak be 267 beteg bevonásával, mely az elektív vastagbélműtétek mechanikus előkészítését vizsgálta. Megállapítják, hogy az előkészítés elhagyása a septicus szövődmények számát nem változtatta meg (sebgennyedés, varratelégtelenség és hasi tályog). Nem ismert tényező, hogy az új anastomosist az elkészítése után mikor éri el a béltartalom. Ez bekövetkezhet néhány percen belül, melyet sokszor észlelünk a műtét alatt meginduló peristaltica eredményeként, így az anastomosis belső szennyeződése rövid időn belül bekövetkezhet. De ez a tény nem okoz gyógyulási zavart (varratelégtelenséget) az esetek nagy részében.

Az anastomosis gyógyulásanak általános és lokális feltételei vannak. Akut műtétek esetén az általános feltételek a hiányállapotok (albuminhiány) rendezésével csak részben biztosíthatók. A lokális feltételek megteremtése a sebészen múlik:

- a székletszennyezés elkerülése,
- az egyesítendő bélvégek alapos kitisztítása,
- a bélvégek megfelelő vérellátásának biztosítása,
- feszülésmentes anastomosis készítése.

Hazai szerzők, *Lázár* (18), majd *Csiky* (5–7) bizonyították, hogy az anterográd bélmosás detoxikálja a szervezetet, a műtét végére a beteg jobb állapotba kerül. A parenchymás szerveket károsító tényezők megszünnek, a beteg normális élettani működései helyreállnak, mindez gyors felépülést eredményez.

A bal oldali vastagbéldaganat okozta elzáródás műtéti kezelésének néhány indikátorát az összehasonlítás érdekében, a szakirodalom adatai alapján táblázatba foglaltuk *(1. táblázat)*.

1. táblázat: A bal colonfél-elzáródás műtéti megoldásainak összehasonlítása

Műtéti módszer	Mortalitás (%)	Műtéti idő (perc)	Kórházi tartózkodás (nap)
Háromszakaszos (8, 24)	7,6 (2–15)	–	35,2 (30–55)
Hartmann-műtét kétszakaszos (8, 24)	6–12	–	28,8 (17–30)
Kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia (8, 24)	7,35 (3–14)	120–210	17,4 (12–26)
Primer resectio bélmosással (8, 24)	7,6 (2–17)	Alapműtét + mosás 60 perc	13,7
Primer resectio bélmosás nélkül (22, 23, 33)	2,2	115 (70–170)	14 (4–21)
Saját beteganyag	3,5	116	12,5

A műtéti halálozás 3–17% közé eső érték. Lényegesen alacsonyabb a Tzu-Chi Hsu (33) által közölt saját műtéti szériájáról szóló beszámolóban szereplő adat, mely a decompressiót követő bélmosás nélküli resectio és primer anastomozis készítése után csupán 2,2% retrospektív analízis szerint.

A műtéti idő legrövidebb a mosás nélküli decompressio esetében, közel két óra, a mosás ideje ehhez hozzáadódik. Kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia anastomosissal 2,5–3 óra. Többszakaszos műtétek ideje összeadódik, számszerűsítése nehéz, irodalmi adat nem ismert, de mindenképpen hosszabb, mint az előző módszerek műtéti ideje.

A bélműködés megindulását leíró adatok nem ismeretesek, saját tapasztalatok alapján primer resectio után a harmadik, negyedik napon várható. A betegek közel 100%-ának az ötödik napra rendezett széklete van.

A kórházi tartozkódás ideje leghosszabb a többszakaszos műtétek esetén, mivel az ápolási napok száma összeadódik, ha ezt 100%-nak vesszük, a kétszakaszos műtétek után 20%-kal, kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia után 50%-kal és a primer resectió után 60%-kal csökken az ápolási napok száma (8, 17, 19, 24).

Következtetések

A bal colonfél elzáródását okozó daganatok egy ülésben megoldhatók bélmosás nélküli intraoperatív decompressio után. A műtét tárgyi feltételei alig térnek el az elektív műtéteknél használt eszközöktől, személyi feltételeknél lényeges a vastagbélsebészet alapos ismerete, a szövetkímélő technika. A bélműködés már akkor helyreáll, amikor a stomakészítés után még csak a megnyitásnál tartunk. A betegek gyors felépülése lerövidíti a kórházi tartózkodást, ismételt hospitalizációra nincs szükség és jelentősen javul az életminőség.

IRODALOM: 1. *Arnand, J. P., Bergamaschi, R.:* Emergency subtotal/total colectomy with anastomosis for acutely obstructed carcinoma of the left colon. Dis. Colon Rectum,. 1994, *37,* 685-688. – 2. *Balogh Á., Lázár Gy., Zöllei I. és mtsa:* Az akut kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia. Biztonságos módszer a vastagbélileus primer ellátásában. Magy. Seb., 1997, *50,* 213-215. – 3. *Chiappa, A., Zbar, A., Biella, F. és mtsai:* One-stage resection and primary anastomosis following obstruction of the left colon for cancer. Am. Surg., 2000, *66,* 619-622. – 4. *Corman, M. L.:* Principles of surgical technique in the treatment of carcinoma of the large bowel. World J. Surg., 1991, *15,* 692-596. – 5. *Csiky M., Fekete Gy., Halász P. és mtsa:* Bélelzáródást okozó bal oldali vastag- és végbéldaganatok primer resectiojával szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1983, *124,* 2049-2053. – 6. *Csiky M., Fekete Gy., Noskó K., és mtsai:* Sürgősségi sebészi ellátást igénylő vastagbél-végbél betegségek kezelésével szerzett tapasztalataink. Magy. Seb., 1986, *39,* 20-28. – 7. *Csiky M.:* Felkért hozzászólás. Magy. Seb., 1995, *48,* 205-207. – 8. *Deans, G. T., Krukowski, Z. H. Irwin, S. T.:* Malignant obstruction of the left colon. Br. J. Surg., 1994, *81,* 1270-1276. – 9. *Dudley, H. A. F., Radcliff, A. G., McCeehan, D.:* Intraoperative irrigation of the colon permit primary anastomosis. Br. J. Surg., 1980, *67,* 80-81. – 10. *Eckhauser, M. I.:* Laser therapy of colorectal carcinoma. Surg. Clin. N. Amer., 1992, *72,* 597-607. – 11. *Eugchi, T., Takahashi, Y., Asai, S. és mtsai:* Study of long intestinal tube for decompression of obstructive left colon cancer. Hep.Gastroent., 1999, *46,* 2835-2838. – 12. *Fazio, V., Tjandra, J. J.:* Primary therapy of carcinoma of the large bowel. World J. Surg., 1991, *15,* 568-575. – 13. *Forloni, B., Reduzzi, R., Paludetti, A. és mtsai:* Intraoperative colonic lavage in emergency surgical traetment of left-sided colonic obstruction. Dis. Colon Rectum,, 1998, *41,* 23-27. – 14. *Huddy, S. P., Shorthouse, A. J., Marks, C. G.:* The surgical treatment of intestinal obstruction due to left sided carcinoma of the colon. Ann. Roy. Coll. Surg. Eng., 1988, *70,* 40-43. – 15. *Ishister, W. H., Prasad, J.:* The management of left-sided large bowel obstruction: An audit. Aust. N. Z. J. Surg., 1996, *66,* 602-604. – 16. *Kiefhaber, P., Kiefhaber, K., Huber, F.:* Preoperative neodymium-YAG laser treatment of obstuctive colon cancer. Endoscopy, 1986, *18,* 44-48. – 17. *Keen, R. R., Orsay, C. P.:* Rectosigmoid stent for obstructing colonic neoplasms. Dis. Colon Rectum, 1992, *v35,* 912-913. – 18. *Lázár D.:* A műtét alatti vastagbél-decompressio felhasználásáról. Magy. Seb., 1970, *23,* 289-293. – 19. *Lopez-Kostner, F., Hool, G. R., Lavery, I. C.:* Management and causes of acute large-bowel obstruction. Surg. Clin. N. Amer., 1997, *77,* 1265-1290. – 20. *Miettinem, P., Laitinen, S., Makala, J. és mtsa:* Bowel preparation with oral polyethylene glycol elektrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery. Dis Colon Rectum, 2000, *43,* 669-677. – 21. *Murray, J. J., Schoetz, D. J., Coller, J. A. és mtsai:* Intraoperative colonic lavage and primary anastomosis in nonelective colon resection. Dis. Colon Rectum, 1991, *34,* 527-531. – 22. *Naraysingh, V., Rampaul, R., Maharaj, D. és mtsai:* Prospective study of primary anastomosis without colonic lavage for patients with an obstructed left colon. Br. J. Surg., 1999, *86,* 1341-1343. – 23. *Nyam, D. C. N. K., Seow-Choen, A. T., Leong, A. F. K. és mtsa:* Colonic decompression without on table irrigation for obstructing left-sided colorectal tumours. Br. J. Surg., 1996, *83,* 786-787. – 24. *Penna, C.:* Quels sont les standards du traitement a visée curative du cancer du colon Modalités de la chirurgie réglée et de la chirurgie en urgence. Conférence de consenssus. Gastoenterol Clin. Biol., 1998, *22,* S236-238. – 25. *Poon, R. T. P., Law, W. C., Chu, K. W. és mtsa:* Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. Br. J. Surg., 1998, *85,* 1539-1542. – 26. *Runkel, N. S., Schlag, P., Schwarz, V. és mtsa:* Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. Br. J. Surg., 1991, *78,* 183-188. – 27. *Santos, J. C. M., Batista, J., Sirimarco, M. T. és mtsai:* Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. Br. J. Surg., 1994, *81,* 1673-1676. – 28. *The SCOTIA study group:* Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segment resection following intraoperative irrigation. Br. J. Surg., 1995, *82,* 1622-1627. – 29. *Stephenson, B. M., Shandall, A. A., Farouk, R. és mtsa:* Malignant left-sided large bowel obstruction managed by sutotal/total colectomy. Br. J. Surg.,. 1990, *77,* 1098-1102. – 30. *Stewart, J., Diement, R. H., Brennan T.:* Managment of obstructing lesions of the left colon by resection, on table lavage, and primary anastomosis. Surgery, 1993, *114,* 502-505. – 31. *Turegano, F., Camanez, F., Lago, J. és mtsai:* Transanalis stenting and delayed resection (TSDR) versus emergency subtotal colectomy (ESC) in obstructing left colon cancer (OLCC) XXXI. World Cong. Int. Coll. Surg. Monduzzi Ed., 1998, 17-20. old. – 32. *Terejo, E., Mainer, A., Fernandez, L. és mtsai:* A new procedure for relief of malignant obstruction of the left colon. Br. J. Surg., 1995, *82,* 34-35. – 33. *Tzu-Chi, H.:* One-stage resection and anastomosis for acute obstruction of the left colon. Dis. Colon Rectum, 1998, *41,* 28-32. – 34. *Stone, J. N., Bloom, R. L.:* Transendoscopie ballon dilatation of colonic obstruction. An adjunct in the treatment of colorectal cancer: report of three cases colonic obstruction. Dis.Colon Rectum, 1989, *32,* 429-431. – 35. *Vass, Gy., Egri, G., Juhász, M. és mtsa:* Akut mechanikus vastagbél-elzárodás kezelésében szerzett tapasztalatainkról. Magy. Seb., 1995, *48,* 197-204.

(Lengyel László dr., *Berettyóújfalu,* Orbán B. tér 1. 4101)

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

Új loratadin!

Erolin®

loratadin



30-szoros, gazdaságos kiszerelésben is!

poratka allergia

virágpollen allergia

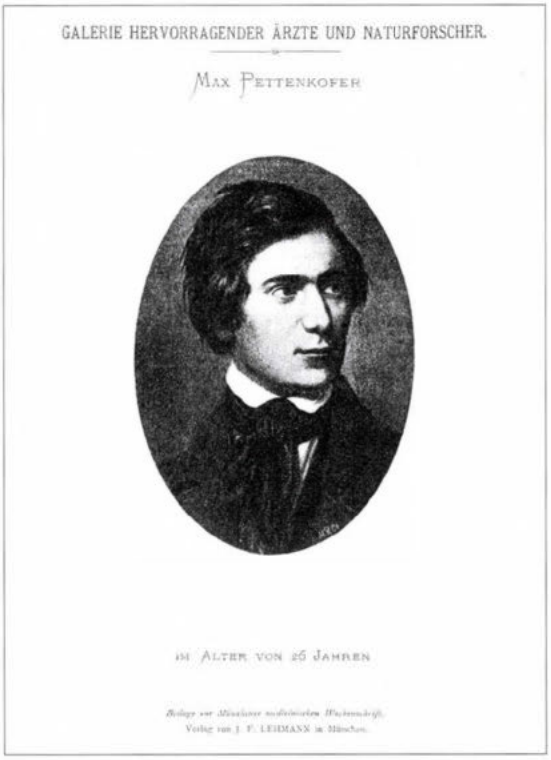
állatszőr allergia

További információ: EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
1146 Budapest, Hungária krt. 197-187.,
Telefon: 469-2222 Fax: 383-9257
E-mail: marketing.opr@egis.hu

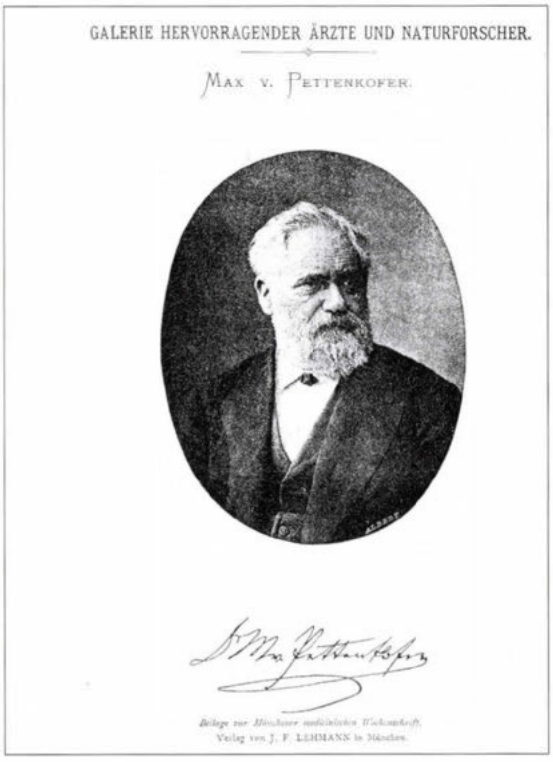
EGIS

Pettenkofer, a közegészségtan (nem tévedhetetlen) pápája

Száz évvel ezelőtt vált meg sikerekben gazdag életétől önként a bajor orvostudomány jelképes büszkesége. Töretlen tekintélyére jellemző, hogy München új vízvezetékek megépítése óta „Pettenkofer Leitung" a neve. A híres Lehmann-album (7) egyedül neki közli fiatal- *(1. ábra)* és öregkori *(2. ábra)* arcképét, e megtiszteltetésben még a nagy *Koch* és *Virchow* sem részesült. Halála centenáriumát München tudományos rendezvények egész sorával ünnepelte. Munkásságát a nemzetközileg is mérvadó *Sigerist* professzor az 50 legnagyobb orvostudósé közt méltatja (13). Nekünk külön okunk van megemlékezni róla.



1. ábra: Pettenkoffer fiatalkori képe



2. ábra: Pettenkoffer öregkori képe

Pályafutása párhuzamos a szintén száz éve elhunyt *Fodor József* tanáréval. Mindketten egy nagyon fontos tudomány úttörői, nem csak hazájukban. Pettenkofer kapta 1853-ban a kontinens első közegészségtani katedráját, Fodor József a tanszékéhez az első önálló intézetet 1874-ben. A plutarchoszi paralel biográfiában persze különbség is akad. A müncheni mesternek a sors negyedszázaddal adott többet, és pont akkor kapott orvosdoktori, illetve gyógyszerészi oklevelet, amikor magyar pályatársa megszületett. Kapcsolatuk némi „erőltetéssel" három szakaszra osztható: 1. a tanári-tanítványira, 2. a professzori-kutatóira és 3. a diszkrét szétválásra, amikor Fodor már közelebb került Koch bakteriológiai szemléletéhez. A fordulópontot valószínűleg a magyar kutató angliai útja jelentette. A szigetország közegészségügyéről írott műve (2) után a „Public Health Act" lett a mérce, amely megelőzte a kontinensét. Talán ennek tudható be, hogy Pettenkofer számos műve közül csak néhány kisebb és főleg népszerűsítő írását fordították magyarra. Az idős, de mozgékony mester nem jött el a fővárosunkban megrendezett VIII. Nemzetközi Közegészségügyi és Demográfiai Kongresszusra sem, pedig 1894-ben vonattal már megtehette volna, s az is elképzelhetetlen, hogy ne hívták volna meg. Maradt a hivatkozásokra épült kötelező tisztelet, ez jellemezte a két kitűnő intézet további kapcsolatát.

Max von Pettenkofer 1818. december 18-án született a Neuburg/Donau melletti Lichtheim városában. Gyermektelen nagybátyja, a bajor udvari gyógyszertár főnöke maga mellé vette, nem titkolt utódlási céllal. A tehetséggel nem is volt baj, annál inkább a pályaválasztási szándékkal. Kitűnő maturátus után egyetemi pad helyett a színpad vonzotta, így minden tiltakozás ellenére elszerződött egy vidéki társulathoz. A teatralitás később is jellemezte. Álmodott nagy szerepek helyett (Egmont, Hamlet) kis epizódista lett, tehát ismét válaszút elé került. Ekkor segítségére sietett egyik nőrokona, későbbi neje, s a család nagy örömére 1843-ban gyógyszerészi, majd orvosdoktori oklevelet szerzett a bajor fővárosban, Fodor József születésével azonos időtájt. Pettenkofer különösen a kémiai kísérleteket kedvelte, így került előbb Würzburg egyetemére *Scherer* professzor mellé, majd Giessen, *Liebig* nagyhírű laboratóriuma következett. Valószínűleg itt „fertőződött meg" a talajkémiával. De kidolgozta a róla elnevezett reakciót az epesavak kimutatására (14).

Két esztendő múltán, már a vegytan „színpadán", anyagi okokból szerepet váltott, 1845-től a bajor királyi pénzverde szakmai felügyelője lett. Magas fizetése módot adott a nősülésre, közben komolyan foglalkozott a nemesfémek feldolgozásának tudományos módszerével. A müncheni csodálatos képtár felbecsülhetetlen értékű festményeinek (Dürer, Cranach, Holbein) színsötétedése minden illetékest aggasztott, és óriási megkönnyebbülést jelentett, amikor az ifjú pénzverdei alkalmazott viszonylag egyszerű módszerrel konzerválta az olajfestékek tónusait (3).

Ezek után már csak idő kérdése volt az orvosi kémián a tanszéki kinevezése. E téren nem akadt versenytársa. Előbb 1847-től rendkívüli, majd 1853-tól rendes tanár. Érdeklődését, illetve pályafutását módosította az 1854-ben kitört müncheni kolerajárvány. E rejtélyes kór személyes ügye lett, maga is megbetegedett, leányát majdnem, szakácsnőjét végleg elveszítette. Ekkor dolgozta ki „német alapossággal" az igen logikusnak tűnő talajelméletét, amely szerint a felső földréteg likacsos volta, tisztasági és nedvességi foka alapvető feltétele a fertőzés terjedésének (6). E nézetétől akkor sem tágított, midőn Koch a valódi kórokozó vibriókat, valamint a víz járványterjesztő szerepét minden kétséget kizáróan kimutatta. Amikor a „bacilusvadászok" (Pettenkofer nevezte így őket, nem dicsérő szándékkal) azt állították, hogy a mediterrán tengerparton, ahol nincs likacsos-nedves talaj, a kolera mégis grasszál, a helyszínre utazva bizonyította a mészkő porózus voltát, esőtől és hullámveréstől a nedvességet, tehát, hogy az általa meghatározott feltételek adottak.

A talajkémia után figyelme a levegővizsgálatra összpontosult. Szennyezettségének mérésére indikátorként a szén-dioxid-tartalom meghatározását vezette be (1), amely tankönyvi adattá vált. Az egyre inkább alkalmazott világító gázok égéstermékeit stílszerűen először a királyi színház légterében vizsgálta meg. A világot jelentő deszkák még tudósként is vonzották. Majd a fiziológus *Voit* professzorral közösen az emberi test gázcseréjét, illetve tápszükségletét határozták meg. Egyre növekvő tekintélye és II. Lajos bajor király nagyvonalú anyagi segítsége lehetővé tette részére 1865-ben a kontinens első közegészségtani tanszékének felállítását. Jelképes egybeesés, hogy Fodor József e tanévben kapta kézhez orvosdoktori oklevelét.

Münchent közben tífuszepidémia sújtotta. Pettenkofer professzor ettől számítva minden idejét a járványtannak szentelte. A kolerát és tífuszt tipikus „talaj okozta" betegségnek tartotta, ahogy azt a *Zur Aethiologie der Typhus* (1872) című tanulmányában kifejtette, a ragályszerű terjedés elfogadása nélkül.

Katedrája rövid idő alatt a higiéné iránt érdeklődők zarándokhelyévé vált. A magyar köztudatba akkor került, midőn Gabriely Kálmán fordításában megjelent. *A temetkezési helyek megválasztásáról* című kis könyvfüggeléke (11) *(3. ábra)*. Kézenfekvő, hogy a kereszténység idegenkedését a hamvasztástól a „sumat terra quod suum est", vagyis a „porból lettünk és porrá válunk" hittételével magyarázza. Érdekes olvasni ma, hogy Liebig nyomán a rothadást „száraz lepárláshoz", míg a korhadást az „égéshez" hasonlítja. Nem az utóbbira gondolunk. Lényegesebb a sírkerteknek a temetődombokra (Kirchof) való áthelyezése, minél távolabb az ivóvíznyerő területtől. Híve az ünnepélyes kinézetű ravatalozók megépítésének. Temetőnek legjobb a laza, nem mély talaj. A hamvasztásról még nem esik szó.


A VÁROSOK TISZTÍTÁSA

LAKHELYEINK TALAJA NÖVEKEDŐ ELRONDÍTÁSÁNAK MEGELŐZÉSE ÉRDEKÉBEN

MINT

AZ EGÉSZSÉGI RENDÉSZET LEGFONTOSABB FELADATA.

ÍRTA

Dr. EIGENBRODT.

MAGYARRA FORDÍTÁ

KOLLER GYULA Tr.

A TEMETKEZÉSI HELYEK

MEGVÁLASZTÁSÁRÓL.

ÍRTA

PETTENKOFER MIKSA tanár.

MAGYARRA FORDÍTÁ

GABRIELY KALMAN tr.

KIADJA

TAGJAI SZÁMÁRA

A MAGYAR ORVOSI KÖNYVKIADÓ-TÁRSULAT.

BUDÁN, 1869.

A M. KIR. TUDOMÁNYEGYETEM NYOMDÁJÁBÓL.

3. ábra: Pettenkoffer könyv-függeléke

Fodor József állami ösztöndíjjal *Markusovszky* javaslatára 1870-ben került Pettenkofer bűvkörébe. Azon nem távoli céllal, hogy müncheni minta alapján a közegészségtan a magyar fővárosban is önálló tanszéket kapjon – már intézettel együtt. Az Orvosi Hetilap 1871-es évfolyama a szokástól eltérően nem közöl Fodor Józseftől müncheni élménybeszámolót. A *Közegészségügyi és törvényszéki orvostan* melléklet viszont sorozatban hozta Pettenkofer professzornak „a cholera terjedési módjáról Keletindiában" című cikksorozatát. Koch ekkor még nem járt „a Ganges

partján". Az, hogy Markusovszkyék szeme előtt akkor már a brit példa lebegett, bizonyítani látszik ugyanazon számban „Az angol *Privy Council* közegészségügyi hatóságának szervezete, s ennek átültetése hazánkban" című, egyértelmű cikke. Fodor a tanulmányútját Liebig, majd *Recklinghausen* intézetében folytatta. Az 1872. év második felét már Angliában töltötte, s a következő esztendőben jelent meg híres könyve (3), amely magyarázat a brit orientációra. Újabb egybeeső dátum, hogy amikor Fodor 1872-ben, a kolozsvári tanoda egyetemi rangra való emelésével megkapta az államorvosi tanszéket (9), Pettenkofer a bécsi egyetemre kapott meghívást, amelynek hírneve messze túlszárnyalta a münchenit. De nem fogadta el sem azt, sem 1876-ban a berlini császári birodalmi egészségügyi hivatal igazgatói állását. Makacsul ragaszkodott városához, igazságához és tévedéséhez egyaránt.

Az 1874. évi koleraértekezleten elhangzott érvelésével elérte a vesztegzárak feloldását, ugyanakkor kiharcolta a német városok korszerű csatornázását. Hiába mutatta ki *Eberth* 1880-ban a hastífusz, Koch 1884-ben a kolera kórokozóját, az ivóvíz terjesztő szerepét és a baktériumelméletet nem volt hajlandó elfogadni. Virchow és Koch mellett ő a harmadik legnagyobb tekintély. Drezda meghívta népszerűsítő előadások tartására, mert ismerték a Münchenhez való kötődését. Szövege Fodor József előszavával 1878-ban magyarul is megjelent (3).

Nagyon érdekes a ruházkodásról tartott eszmefuttatása: a divat és a célszerűség gyakori dilemmája. Mert létezik „mesztelen erény", a szépség csak részben függ az öltözködéstől, amely lehetőleg réteges legyen. Ma közhelyek, de akkor nem volt az. A test párolgása mínusz 20 fok alatt megszűnik, vízszintes helyzetben, azaz fekve a fölemelkedő légáram jobban hűti a testet, benne kevesebb hő képződik, ezért igényli az ember a meleg fekvőhelyet.

A légről értekezve megállapítja: „a tudomány megismerheti, de nem szabhat új törvényt a természetnek!" Nagyon kézenfekvő, ahogy a lakásnak a falon át történő természetes légcseréjét szemlélteti. Ha a falon vékony üvegcsövet vezet át, és akár a külső, akár a belső végét vastag vasalattal zárja el, a mellé helyezett gyertya lángja vízszintesen kitér, sőt néha elalszik. A fal porozitását zárja el a felszivárgó víz, így a nedves falú lakásban alig van természetes szellőzés. Itt említi meg, hogy az olajfestmények a kiszáradással sötétednek, de megfelelő páratartalommal, hőmérsékleten, vagyis légkondicionálással ez megakadályozható. A szellőztetés lényege a külső-belső légrétegek közötti hőmérséklet különbség, a keveredés természetes vagy mesterséges módon lehetséges.

Végkövetkeztetései filozofikus jellegűek. Az egyszerű ember a saját tapasztalatából, már *Newton* előtt ismerte a gravitációt. *Galvani* békacombkísérleteit bizonyára sokan megmosolyogták. *Volta* és *Morse* adta meg rá a többek közt a „hasznossági" magyarázatot. Előadásai pedig a közegészségtan oktatásának szükségességét hangsúlyozták. Későbbi fordításokra nem akadtunk, korábbira igen, amikor *Kátai Gábor* még 1866-ban megjelentette kolerairatát (10).

Közben megjelent a *Handbuch für Hygiene* (12) című közegészségtani bibliája, amelynek nincs magyar nyelvű kiadása, s ez sokat elárul Fodor Józsefék angol irányultságáról.

A müncheni „pápa" 1883-tól megindította az *Archiv für Hygiene* c. folyóiratot. Magyar megfelelője, az *Egészség* gyakran hivatkozik rá. A bakteriológiában egymást érték a korszakos felfedezések, de Pettenkofer kitartott talajelmélete mellett. Úgy vélte, Koch vibriója okozhat néha megbetegedést, de járványt soha. Ahhoz a talajvíz ingadozása, főleg süllyedése szükséges. Hangsúlyozta az egyéni hajlamot, amiben igaza volt. *Flügge* professzor hasztalan próbálta Koch és Pettenkofer szemléletét közös nevezőre hozni.

Egy idő után legtekintélyesebb szövetségese, Virchow is elpártolt tőle, de Koch oldalára sem állt.

A higiénikusok és bakteriológusok egyaránt tisztelték, a nézetazonosságtól és eltéréstől függetlenül. Fodor József védte, de csak magyarul (4).

A nagy szembesítés Koch és közötte a következőképp zajlott le. Azt a lelkes „bacilusvadászok" is tudták, hogy járvány esetén nem mindenki betegszik meg. Koch dilemmája volt, hogy állatokon nem tudott kolerás kórállapotot előidézni. Maradt az önés közveszélyes emberkísérlet, amelyet csak a nagy ellenfél vállalt. A berlini Egészségügyi Intézetből kapott egy milliliternyi tiszta tenyészetet, amelyet 1892. október 7-én reggel, mielőtt a gyomorsósav közömbösítésére 100 grammnyi szódabikarbóna-oldatot bevett és kiadósan megreggelizett, a nyilvánosság előtt egy hajtásra kiivott.

Utána béltartalmában töménytelen vibriót mutattak ki, de ő, 73 évesen egy csekély huruttal megúszta (8). Önkísérletét munkatársa, *Rudolf Emerich* hasonló eredménnyel ismételte meg. Miként *Mecsnyikov*, a párizsi járvány idején. A bélbaktériumok nagy szakértője elfogadható magyarázatot adott: függ a vibrió virulenciájától, a szervezet általános állapotától, a bélflóra antagonista aktivitásától. Koch állítólag tudatosan legyengített kultúrát küldött ellenlábasának. Pettenkofer ezt nem tudhatta, így mindenképp az orvostörténelem egyik legheroikusabb önkísérlete volt. Életuntságától és teatralitásától függetlenül.

Az elismerés hiányára nem panaszkodhatott. München 1872-ben díszpolgárrá, számos akadémia, köztük a magyar, tiszteletbeli taggá választotta.

Az 1865-ben megnyílt tanszéke után 1878-ban igen jól felszerelt önálló intézetet kapott, ebben viszont megelőztük a bajorokat.

Megemlítjük még, hogy Pettenkofer tisztázta először tudományosan a víz öntisztulásának folyamatát.

Ellentmondásaiban is óriási életmű maradt utána, bár a köztudat híres-hírhedt önkísérlete, a tankönyvek epesavvizsgálata, valamint légszennyezésmérése révén tartja számon.

Neje 1890-ben elhunyt, depressziós lett, egyes életrajzírók szerint 1892-es önkísérletét szuicid szándékkal végezte és nem bánta volna, ha nem éli túl (8).

Az utolsó felvonást „dramaturgiailag komponálta meg", a sikerglóriával övezett tudós 1901. február 11-én pisztolygolyóval vetett véget életének.

A számtalan nekrológ a közegészségtani oktatás megalapítóját méltatta. Az Orvosi Hetilap hasábjain (5) a már nagybeteg Fodor József, aki aránylag fiatalon és nem önként követte a sírba.

Száz éve hunytak el a közegészségtan „pápái", apostolokra soha nem volt nagyobb szükség.

IRODALOM: 1. *Bakács T., Jeney E., Tímár M.:* Higiéne. Medicina, Budapest, 1968, 33. old. – 2. *Fodor, J.:* Közegészségügy Angolországban. MOKT, Athaeneum, Budapest, 1973. – 3. *Fodor J.:* Pettenkofer tudományos működése. Természettud. Társ., Budapest, 1878, 27. old. – 4. *Fodor J.:* Egészségtani kutatások a levegőt, talajt és vizet illetőleg. II. Akad. Közl., Budapest, 1881, 183. old. – 5. *Fodor J.:* Pettenkofer Miksa tanár (1818–1901). Orv. Hetil., 1901, *75*, 107-109. – 6. *Frank Ö.:* Emlékbeszéd Pettenkofer Miksáról. Egészség, 1901, *5*, 109-119. – 7. Falerie hervorragender Arzte und Naturforscher. Lehmann Verlag, München, s.a. – 8. *Glaser H.:* Az életért harcoltak. Gondolat, Budapest, 1963, 14-15. old. – 9. *Hahn G.–Melly J.:* Fodor József élete és munkássága. Akadémia, Budapest, 1965. – 10. *Kátai G.:* Mit kell tennünk a cholera csapásainak enyhítésére? Trattner, Pest, 1866. – 11. *Pettenkofer M.:* A temetkezési helyek megválasztásáról. MOKT, Buda, 1869. – 12. *Pettenkofer, M. von:* Handbuch für Hygiene I-II. Vieweg, Braunschweig, 1881–1882. – 13. *Sigerist, H. E. von:* Grosse Arzte. Lehmann Verlag, München, 1932, 288-292. old. – 14. *Went I.:* Élettan. 2. kiad., Medicina, Budapest, 1958, 249. old.

Szállási Árpád dr.

„Dioscorides írja, Matheolus bizonyítja" 500 éve született P. A. Mattioli orvosbotanikus

Ha belelapozunk az első magyar természettudományi kézikönyvbe, *Melius Péter* 1578-ban Kolozsvárott kiadott *Herbáriumába* (9), ismételten ilyen hivatkozásokra bukkanunk: „Matheolus és Galenus mondja" ... „Mathiolus, Virgilius, a Plinius igazán írja" ... „Matheolus a Dioscorides írásából így osztja". *Galenus, Vergilius* (Virgilius), *Plinius* és *Dioscorides,* az ókor nagy természetbúvárai mellé indokoltan került egy kortárs orvosdoktor, az itáliai *Pietro Andrea Mattioli* vagy latinosan *Matthiolus* (1501. március 12. – 1577. február?). Rá emlékezünk születésének kerek évfordulóján.

Mattioli a 16. század első évében született a Siena közelében fekvő Sparaguaia-ban. Páduában és Perugiában tanult. Az orvosi diploma megszerzése után több észak-itáliai városban praktizált, s végül Trentóban telepedett le mint *Clesio* kardinális személyi orvosa (4). Az ő támogatásával adta ki első könyvét Bolognában *De morbi gallici curandi ratione* címmel 1536-ban. A párbeszédes formában a kor elterjedt betegségéről, a „francia kórról" (szifiliszről) írt. A három újabb kiadást megért munka jó „névjegynek" bizonyult. 1542-ben a Trieszttől északra található s a Habsburg-ház fennhatósága alá tartozó Görz (ma Gorizia, Olaszország) városi orvosa lett. A környék gazdag flóráját tanulmányozva jutott arra a gondolatra, hogy újra közkinccsé kéne tenni az ókori Dioszkoridész gyógynövényekkel is foglalkozó könyvét. A könyvet először olasz nyelven adatta ki Velencében 1544-ben, majd ezt követte az 1554-es, már illusztrációkkal gazdagított latin nyelvű, ugyancsak Velencében kiadott változat *Commentarii in libros sex Pedacii Dioscorides Anazarbei de materia medica* címmel.

Penadiosz Dioszkoridész a Krisztus utáni első században, *Nero* és *Vespasianus* római császárok idején élt katonaorvos öt könyvből álló *Peri hylész iatrikész* (Az orvosi anyagról) c. munkája „a fajok számát illetően a leggazdagabb munka, amely az ókorból a leíró növénytan és a gyógynövénytan köréből ránk maradt" (7). Művét a későbbi századokban ismételten lemásolták, kibővítették, plagizálták – több ál-Dioszkoridész-könyv is közkézen forgott – majd 1478-ban nyomtatásban latinul, 1499-ben görögül is kiadták (1). Matthioli vállalkozása abban különbözött a korábbi másolásoktól, fordításoktól, hogy a filológiai hűség mellett a botanikai felhasználhatóságot tartotta szem előtt (4). Ezért a görög s latin nevek mellett feltüntette a növények olasz, német stb. nevét is, saját tapasztalat, ill. más korabeli szerzők ismeretei alapján megerősítette, kiegészítette, korrigálta az ókori adatokat – „Dioscorides írja, Matheolus bizonyítja" írja majd Melius is (9) –, és könyvét kitűnő fametszetekkel tette még inkább használhatóvá a gyakorló orvosok számára.

Az 1554-es év – a hírnév felé őt elindító latin nyelvű Dioszkoridész-kommentár megjelenése mellett – más szempontból is fordulópontot jelentett Mattioli életében. A cseh királyi helytartó, *(Tiroli) Ferdinánd – I. Ferdinánd* 1526-tól cseh, majd 1527-től megkoronázott magyar király [uralmát 1540-ig kénytelen megosztani a mohácsi csatában elesett II. Lajos utódjaként még a csata évében szintén magyar királlyá koronázott I. (Szapolyai) Jánossal] másodszülött fia személyi orvosának hívta meg őt Prágába. Az öregedő, 53 éves, ám fiatalosan ambiciózus Mattioli természetesen igent mondott. A szépművészeteket s a tudományt kedvelő Ferdinándban bőkezű mecénásra s befolyásos támogatóra talált. Valószínűleg erre utal az 1552-ben Perugiában orvosdoktorrá avatott s itáliai tartózkodása alatt Mattiolival is barátkozó *Szegedi Körös Gáspár* 1554 végén *Nádasdy Tamáshoz* írt levelében: „Örülök a sienai Mattheolus meghívásának, annak tudniillik, hogy a szerencse végül oly tiszteletteljes fizetséggel tekintett rá öregkorában..." (11).

A bőkezű mecénás, a patinás, több mint kétszáz éves Károly-Egyetem, a híres Melantrich-nyomda, a főúri páciensek hamar megkedveltetik Mattiolival Prágát. Igaz, ő is „tud helyezkedni": amikor 1558-ban ellátogat Prágába a közben – V. Károly lemondása folytán – a német-római császári trónt is elfoglaló I. Ferdinánd, Mattioli olasz nyelvű munkában örökíti meg a színpompás császári bevonulást (4). 1566-ban pedig fő kenyéradóját, Tiroli Ferdinándot hadjáratba is elkíséri – Magyarországra. A „szigeti veszedelem" éve ez, melyben *Zrínyi Miklósnak* és a

többi szigetvári védőnek azért kellett hősi halált halnia, mert a Győr előterében felsorakozott császári sereg tétlenül szemlélte Szigetvár ostromát. A császári sereg orvosai közt ott volt a 27 éves *Kolozsvári Jordán Tamás* is – szolgálatáért a hadjárat befejezése után elnyerte Morvaország protomedikusi posztját (12).

Az 1554 és 1566 közti prágai évek gazdag termésből – a Dioszkoridész-kommentár alább tárgyalandó újabb kiadásai mellett – kiemelendő az *Amatus Lusitanus* portugál orvosbotanikusnak címzett védirata (Velence, 1558), a *G. Fallopiónak* címzett levele (Prága, 1558) és az 1561-ben, Prágában megjelentetett *Epistolarum medicinalium libri quinque*. Ez utóbbiban 29 kapott és 58 elküldött orvosi levél szövegét tette közzé (4). Nem állt módunkban e kötetet áttanulmányozni, így nem tudjuk, szerepel-e a kötetben az a levél, melyet Mattioli a már említett Körös *(Fraxinus)* Gáspárhoz intézett, különböző gyógynövénytermesztési tanácsokat adva magyar kollégájának (3). A kortársakhoz írt levelekből nemcsak Mattioli nagy tudása derül ki, hanem kevésbé szimpatikus önteltsége és személyeskedő hangneme is – a kor egyik legnevesebb anatómusának *Faloppionak* (1523–1562) például szemére hányja zsidó származását (4).

A két Ferdinánd támogatása természetesen elsősorban – a bőséges illusztrációk miatt tetemes költséget felemésztő – Dioszkoridész-kommentár újabb kiadásaihoz kellett. Az 1558-as és 1565-ös – ezt tartják a legsikeresebbnek – újabb latin kiadások mellett 1562-ben megjelent a cseh fordítás *Herbář, jinak bylinar...* címmel. (A barokkosan terjengős teljes cím magyar fordításban: Herbárium vagyis füvészkönyv, nagyon hasznos és a valódi és élő növények alapján szép és szembeötlő ábrákkal díszítve, valamint sok és tapasztalt orvossággal bővítve, amilyen még semmilyen nyelven eddig kiadva nem volt: a sienai Matthioli Péter András doktortól, a legfényesebb Ferdinánd főherceg első személyi orvosától, először latin nyelven megírva és most a Cseh Királyság lakosainak boldogulására cseh nyelvre fordítva és kiadva hájeki Hájek Tádé doktor által) *(1. ábra)*.

A fordítást a 16. század legnagyobb cseh tudósa *Tadeás Hájek z Hájku* (1525–1600) – korabeli „nemzetközi" latin nevén Hagecius – matematikus, csillagász – nevét kráter viseli a Holdon – és orvosdoktor készítette el. (Csupán az érdekesség kedvéért: 1566-ban ő is ott volt a Győr körül tétlenkedő seregben és a hadi szolgálat neki is protomedikusi címet hozott – 1570-től ő volt a Cseh Királyság főorvosa (12). Hájek nem törekedett a filológiai hűségre, ahol szükségét érezte – a kor elfogadott gyakorlata szerint: erre való utalás nélkül – közbeszúrta saját tapasztalatát is. Egy dologra azonban törekedett: amit csak lehetett, cseh nyelven nevezett meg. Ezért tekintik őt a cseh botanikai nevezéktan megteremtőjének (12). A könyv másik nagy erénye az Albert Dürer által Németországban meghonosított nagyméretű fametszetek sokasága, melyeket a legapróbb részletekre is kiterjedő pontosság és a metszetek művészi kivitelezése jellemez (6) *(2. ábra)*.



Herbarzgnak

Bylinář/welmi vžitečný/a Figůrami pie-
knymi vzřetedlnymi/podlé prawého gi va
ko živého žrostu Bylin/o vlastnostech/y take mnohými a zkussenými
Lékarzstvými rozhogicnými/gestto takowy nikdá w žadnem
Nazyku prwé wydán nebyl: od Sokotrá Vetra Gnidé-
ge Matthiola Senenského/Nayzasnieglsího Arcy-
knížete Ferdynanda k přednímu životnímu Lékaři/nayprew w La-
tinské Rzeči sepsány/a gi pro Obecné dobre Obywatelůw
Králowstwij Českého/na Cheskau Rzeč/od Sa-
mého Tadeáše Hágka z Hágka/přelo-
žený/a wůbec wssechnim
wydany.

Při konci přidano kratke naučenij a
zprawa/o rozlicném Sčistowánij a pálenij Wod/
o nichžto a Prekladu k takowému pálenij naležitém/ktereij
nalezdo Aptekářuom/ale y ginym krátčij se
w tom kochagij/dobře se trefiti
budau mocy.

Gest také trogij Index: Geden podlé gmén Latinských/
Druhý podlé Cžeských/a třetij obzwlassnij/podlé Nemocy
a nedužnostj sběrany.

Wytisstěno w Starém Městě Pražském v Girži-
ka Melantrycha z Awentynu.
Léta Páně/
M. D. LXII.

1. ábra: Herbař, jinak Bylinář... Herbárium vagyis Füvészkönyv. Mattioli 1562-es, Hájek fordította cseh könyvének címoldala. (Az 1982-es, a prágai Odeon Kiadó által megjelentetett kötetből)



2. ábra: A pitypang (gyermekláncfű) ábrázolása az 1562-es cseh Mattioli-herbáriumban – a kísérőszöveg az ábrán is szereplő „caput Monachi" megnevezés mellett még a következő latin neveket említi: „dens leonis, dens caninus, rostrum porcinum, taraxacon, ambubeia". A ma használatos hivatalos név: Tara xacum officinale

A „cseh Mattioli" megjelentetésével az ekkor már 61 éves prágai doktor életpályája csúcsára ért: nemesi rangot kap, udvari tanácsossá nevezik ki (4). Egy év múlva Ferdinánd második udvari orvosa, *G. Handschius* (1529-1578) fordításában megjelenik a könyv német nyelvű változata is *Neues Kräuterbuch, mit allerschönsten und artlichsten Figuren aller Gewächse, dergleichen vormals in keiner Sprache nie an Tag kommen*. (Címében egy kis „csúsztatással" az „in keiner

Sprache" fogalmazásban, hiszen 1662-ben már kiadták cseh nyelven).

1564-ben Bécsben meghalt I. Ferdinánd, utóda az elsőszülött fiú, *Miksa* lett. 1566-ban, a sikertelen török elleni hadjárat utáni Tiroli Ferdinánd lemondott a csehországi tisztjéről és tiroli birtokaira vonult visszsza. Hűséges orvosa, Mattioli követte őt. 1577-ben, 76 éves korában Trentóban annak a kórnak lett az áldozata, melynek gyógyításához – prágai hattyúdalként – 1564-ben *P. Sibyllenus De peste...* c. értekezéséhez csatolva kilenc vényt tett közzé. A legelső, az *Antidotum magnum Doctoris Matthioli... adversus pestem... et contra venena omnia* elnevezésű pestisgyógyszer 125 (!) alkotóelemből tevődött össze (49).

Dioszkoridész-kommentárja azonban ekkor már saját „életét" éli (habent sua fata libelli!). *Joachim Camerarius* (1534–1598), a két híres német orvosbotanikus dinasztia *nürnbergi* ágának képviselője 1586-ban, Mattioli szövegét „átdolgozva" előbb latinul *(De plantis epitome...)*, majd 1590-ben németül is kiadja azt. Ez utóbbit ültetik át ismét cseh nyelvre, s adják ki 1596-ban Prágában változatlan kezdetű címmel *(Herbář aneb bylinář ...)*. A cseh nyelvű változat sajtó alá rendezői a „két Ádám": Melantrich veje, *Daniel Adam* nyomdatulajdonos és *Adam Huber* orvosdoktor (1546-1613). A könyvkiadás Huber doktor karrierjének is használ: az előző cseh változat fordítójának, Hájek doktornak halála után, őt nevezik ki *II. Rudolf* császár udvari orvosává, majd 1612-13-ban ő a prágai egyetem rektora is (12).

Mattioli könyvének mindkét cseh kiadása – szakszerű stílusa és főleg ára miatt – elérhetetlen a néptömegek számára. Ezért 1595-ben *Apatéka domáci...* (Házi patika) címmel megjelenik egy népszerű cseh nyelvű válogatás a Camerarius-féle német kiadásból Prágában, melyet ugyanott két további, 1602-es és 1620-as kiadás követ (4).

Nem véletlenül s ok nélkül említettük meg a „Mattioli"-ból készült cseh „népkönyveket". Jónéhány eljuthatott belőlük a szlovákok lakta Felvidékre is, akik számára ez idő tájt – ma sem – nem okoz gondot a rokon nyelv értése. S hogy a Felvidék magyarjai is megértsék Mattioli doktor tanítását, arról tragédiaírónk egyik felmenője, a sztregovai verselgető földesúr *Madáts Gáspár* (1590–1647) próbált meg gondoskodni. *Weszprémi* még kezében tartotta Madáts 1628-ban datált kéziratát, amely – mai helyesírást alkalmazva – a következő címet viselte: „Házi Apotéka. Sok rendbeli írott orvoságokkal, eszközökkel teljes ezen könyv, melyeket könnyen megkészíthetni minden féle külsők és belső nyavalák, betegségek ellen, melyek származnak az emberre élete folyásának minden idejében. Német nyelvből a Tudós Doktor Matthiolus Andreas Herbáriumos könyvéből cseh nyelvre fordíttatott, és mostan cseh nyelvből magyarra fordíttatott a nemzetes és nemes sztregovai Madáts Gáspár által az ezer hatszáz huszonnyolc esztendőben." (13).

Sajnos, Madáts „kinyomtatásra és a tudomány nyilvánossága elé szánt" (13) könyve kéziratban maradt – mint ahogy csak kéziratos formában terjedt egy másik cseh eredetiből készített Mattioli-herbárium is. Említésre azért méltó, mert jelzi, hogy Mattiolus hatása még a 18. század elején is érvényesült. A nagymajtényi fegyverletétel után, *II. Rákóczi Ferenc* udvari marsallja, *Vay Ádám* az akkor porosz Dantzka (ma a lengyel Gdansk) városába emigrált – ott is halt meg 1719-ben. Felesége *tsömery Zay Anna* itt fordíttatta le Mattioli egyik cseh nyelvű herbáriumát. Az Országos Széchényi Könyvtárban őrzött kézirat címe: „Orvos könyv, melyet néhai tudós és igen híres Doctor Mathiolus tseh nyelvre fordíttatott és még meg is bővíttetett 1690-ben, Herbariumából a nyavalyáknak rende szerint... maga és gyermekei számokra magyarra fordíttatott N. T. N. Vay Ádám uram árva özvegye Tsömery Zay Anna" (5).

Zay Anna könyvét „Maga számára" lemásoltatta *„L. B. Veselényi Kata* 1766 dik Esztendőben". Ez a herbárium két másolatban szerepel a marosvásárhelyi Teleki-Bolyai Dokumentációs könyvtár nyilvántartásában, az egyik 1759-es, a másik 1772-es évszámjelzéssel, Ugyanezen könyvtárban található egy *Mathiolus Herbáriumából öszveszedett orvoskönyv* is (9).

Ha a most említettekhez odacsatoljuk a „Matheolus"-t többször név szerint (is) idéző, s bevezetőnkben említett *Melius Herbáriumát* és az azt átdolgozó, de forrásként valamelyik Matthiolus-művet is használó *Beythe András* 1595-ös *Fives-könyvét* (9), valamint *Lencsés György* 1577 körül keletkezett *Ars Medicá*-jának Mattioli 1554-es Kommentárjának mérgezésekről szóló könyvét hol szöveghűen, hol tartalmi összegezésként követő részeit (10), látható: a legalaposabb Dioszkoridész-kommentátor, Mattioli főműve – ha nem is készült belőle nyomtatott magyar fordítás – a 19. század elejéig az egyik fő forrása a magyar orvosbotanikai munkáknak. *Veszelszki Antal* gazdatiszt még 1798-ban is, a Pesten kiadott „fa- és fűszeres könyv"-éhez „Máthiolusból" meríti anyagát (8).

IRODALOM: 1. *Benedek I.:* Hügieia – Az európai orvostudomány története. Gondolat, Budapest. 1990, 53. old. – 2. Benedek I.: i.m., 211. old. – 3. *Botta I.:* Melius Péter ifjúsága. A magyarországi reformáció lutheri és helvét irányai elkülönülésének eredete. Budapest, 1978, 67. old. – cit. 9., 344. old. – 4. *Drábek, P.:* Pobyt lékař e a botanika P. A. Matthioliho v Čechách. Farmakoterapeutické zprávy, 1984, 3. szám, 287-292. – 5. *Fazekas Á.:* Feledésbe ment szabolcsi orvoskönyv – Zay Anna: Herbáriuma (1718). Orv. Hetil., 1979, *120*, 846-847. – 6. *Janko, J.-Buzgová, E.:* Reprezentativni dilo české náukové prózy a knižni kultury 16. století. In Herbář, jinak bylanář, velmi ižitečný – Tadeáš Hájek z Hájku. Odeon, Praha, 1982, 331. old. – 7. *Kádár Z.:* Görög farmakológia a római császárkorban. In. Antik természettudomány. Szerk.: Szabó, Á.-Kádár, Z. Gondolat, Budapest. 1984, 383. old. – 8. *Kádár Z.-Priszter Sz.:* Az élővilág megismerésének kezdetei hazánkban. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1992, 86. old. – 9. *Melius, P.:* Herbárium – Az fáknak, füveknek nevekről, természetekről és hasznairól. Bevezető tanulmánnyal és magyarázó jegyzetekkel sajtó alá rendezte Szabó Attila. Kriterion, Bukarest. 1979, 253. old. – 10. *Spielmann J.:* Az „Ars Medica" a XVI. század erdélyi művelődésében. In uő.: A közjó szolgálatában. Művelődéstörténeti tanulmányok. Kriterion, Bukarest. 1976, 65. old. – 11. Vida, T. (szerk.): „Szerelmes Orsikám..." A Nádasdyak és Szegedi Körös Gáspár levelezése. Szépirodalmi Könyvkiadó, Budapest, 1988, 100. old. – 12. *Vinař, J.:* Obrazy z minulosti českého lékařstvi, Státni zdravotnické nakladatelstvi, Praha. 1959, *98*, 105., 115. old. – 13. *Weszprémi I.:* Magyarország és Erdély orvosainak rövid életrajza. III. kötet, Medicina, Budapest, 1968, 503. old.

Kiss László dr.

Andrológia

A szex, a szív és a sildenafil. Allogiamento, T. és mtsai (Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Stanford University, Palo Alto, CA, USA): Curr. Probl. Cardiol., 2001, *26*, 383-425.

Az erectilis dysfunctio a középkorú férfiak jelentős gyakorlati klinikai problémája, akik egyben veszélyeztetettek szívbetegségre vagy már kórismézték náluk a szívbetegséget. Hatásos gyógyszere a sildenafil. Erectilis dysfunctio a közösülésre megfelelő erectio vagy annak fenntartásának tartós képtelensége. Az Egyesült Államokban 10–30 millió és világszerte több mint 100 millió férfi szenved erectilis dysfunctióban. A szívbetegség és erectilis dysfunctio rizikótényezői: az idősebb kor, magas vérnyomás, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, dohányzás, ülő életmód.

Az ember életében a szexuális funkció minden stádiuma dinamikus folyamat, ami biológiai, interperszonális és pszichés tényezőkből összegeződik. Az erectilis dysfunctio akkor következik be, ha a férfi képtelen elérni vagy fenntartani a penis erectióját, hogy önmagát és partnerét kielégítse. Az ötvenes életévek vége felé az erectio fenntartása inkább az életkor, mint betegség következtében csökken.

Az erectilis dysfunctiót szervi és pszichés okok válthatják ki. A legtöbb 45 évesnél idősebb férfi erectilis dysfunkciójában vascularis, neurogen vagy endokrin okok, veseelégtelenség, szerkezeti anomáliák, esetleg gyógyszerek is szerepet játszanak. A vascularis dysfunctio másodlagos, atherosclerosis, diabeteses eredetű neuropathia, alkohol, cerebrovascularis zavar következménye lehet. Pszichés tényezők, mint depresszió, félelem, aggodalom az esetek 10–30%-ában fordulnak elő. Az urológusok becslése szerint a 45 évesnél idősebbek szervi eredetű erectilis dysfunctiójának kóroktanában a következőkből szerepel egy vagy több: vascularis, neurogen, endokrin, drog, szerzett abnormalitás, veseelégtelenség. Az erectilis dysfunkció oka legtöbbször nem egyedül szervi vagy pszichés, hanem a kettő kombinációja. Ezt nevezzük a legtöbbször kevert okból bekövetkező impotenciának.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek erectilis dysfunctiót okozhatnak mellékhatásként vagy a vérnyomáscsökkentés eredményeként. Anticholinergiás szerek gátolhatják az erectiót a parasympathicus idegrendszert blokkolva. Az emberek milliói szednek szelektív szerotoningátlókat depresszió, aggodalom vagy más problémák miatt. Ezek az agyban gátolják a szerotoninszint növekedését és az erectio elérését vagy fenntartását befolyásolják. Ezeket a korai ejaculatio kezelésére is használják.

A pszichés erectilis dysfunctio hirtelen kezdődhet. A szervi viszont fokozatosan következik be. A tesztoszteronnak kevés szerepe van az erectilis funkcióban, mégis ellenőrizni kell csökkent libido vagy hypogonadismus esetén.

A kezelés célja az erectio fenntartása, hogy elégséges legyen a közösülésre és elég hosszú legyen a beteg és partnere kielégítésére. A szerzett pszichés erectilis dysfunctio spontán oldódhat, de pszichoterápiára is javulhat. Először pontosan meg kell határozni az alapvető személyes pszichés vagy interperszonális problémát. A szervi erectilis dysfunctio jelenlegi kezelése a vakuumeszköz, protézisimplantatum, alprostadil és sildenafil. A sildenafil nem invazív (szájon át szedhető foszfodiészteráz-gátló), a yohimbin alfa$_2$-adrenoreceptor-blokkoló, az alprostadil prosztaglandin-E-analóg. Ajánlható még a pszichoszexuális terápia. A sildenafil gyorsan felszívódik, a vérszint egy órán belül eléri a maximális szintet és 3–5 órán belül a hatás megszűnik. Az orgasmusfunkció javul, a szexuális vágy azonban nem.

A különböző kezelések során számos kedvezőtlen mellékhatás fordul elő: a fejfájástól a cardiovascularis halálig. Súlyos hypotensio következhet be sildenafil és nitrát egyidejű szedésénél, mivel a sildenafil potenciálja a nitrátok simaizomra gyakorolt hatását, csökkentheti a vérnyomást.

A szexuális dysfunctio nőkben gyakoribb (43%), mint a férfiakban (31%). Előidézheti az öregedés, menopausa, depresszió, hypercholesterinaemia, műtét.

A myocardiuminfarctusoknak csak 0,9%-a tulajdonítható direkt módon a szexuális aktivitás következményének. A koszorúérbeteg férfiak 12%-ában közösülés alatt benignus kamrai arrhythmia mutatható ki. A szexuális aktivitás alatt bekövetkező hirtelen szívhalál ritka. A veszélyeztetettség nagyobb a testileg és szexuálisan inaktív szívbetegekben.

A sildenafil egyike a legtöbbször felírt gyógyszereknek. A legnagyobb kockázata a fizikálisan és szexuálisan inaktív egyének esetében van. A nitráthasználat abszolút kontraindikálja a sildenafil alkalmazását. Sildenafil bevétele után 24 órán belül tilos nitrátot használni. Veszélyes a sildenafil heveny koszorúér-szindróma, pangásos szívbetegség, komplikált antihypertensiv kezelés vagy olyan gyógyszer adagolása esetén, amely meghosszabbítja a sildenafil felezési idejét. 1998 márciusától 1999 augusztusáig 4464 kedvezőtlen tapasztalatról számoltak be, és ezek között 866 halálozásról. 348 beteg adatai voltak hozzáférhetőek. A meghaltak mind férfiak voltak, átlagos életkoruk 62 ± 11,6 év. A halálhoz vezető tünetek a bevétel után 1–2 órán belül jelentkeztek. A legtöbb szívbeteg hypertrophiás cardiomyopathiában, vagy myocardiuminfarctusban szenvedett.

Jakobovits Antal dr.

Anyagcsere betegségek

Coma egy fiatal anorexiás nőben. Blans, M. J. és mtsai (Department of Intensive Care, Neurology and Internal Medicine, University Hospital Nijmegen, Hollandia): Lancet, 2001, *357*, 1944.

A 25 éves nőt öntudatlanul találták. Az előző 3 nap influenzaszerű betegsége és stranguriája volt. 24 éves korában anorexia nervosát állapítottak meg. Felvételekor beszűkült tudatállapotot észleltek. Az ESR 16 mm/h, a leukocyták száma 18 900. Vizeletében baktériumokat és fehérvérsejteket láttak és abból *Proteus mirabilis* tenyészett ki. Húgyúti infekció gyanúja miatt antibiotikumokat adtak.

Két nap után a neurológiai állapota romlott, intubálni kellett. Az EEG diffúz lassúbbodást, a CT generalizált

agyödémát észlelt. Eközben az AST és az ALT szintje nőtt.

Váratlanul a szérum-NH_3-koncentrációja 198 µmol/l-re emelkedett. A karbamidciklus zavarára gyanakodtak. Iv. mannitol, étrendi fehérjemegvonás, hashajtók és neomycin után az ammóniaszint lecsökkent. A vizsgálatok magas glutamin-, alacsony citrullin- és argininkoncentrációt eredményeztek. A vizeletben orotsavat találtak. Ezek után a diagnózis: ornitintranszkarbamiláz-deficientia (OTCD).

Fél év múlva a beteg jól volt, a munkáját ellátta.

Az OTCD az ureaciklus leggyakoribb, X-hez kötött, öröklött zavara. Hyperammonaemiás comában a születés után csakhamar halálhoz vezet, de heterozygota férfiben már enyhébb a klinikai kép. Írtak le nőket is viselkedési rendellenességgel, tanulási nehézségekkel és önmagukat étrendi fehérjemegszorítással beállított szokásokkal, amelyet tévesen ételallergiának, vagy – mint az ismertetett esetben – anorexia nervosának véltek.

A hyperammonaemia idős korban katabolikus megterhelés, például infekció, trauma, szülés, vagy valamely gyógyszer bevétele után léphet fel. Ha azonnal kezelik, a tünetek elmúlnak, de később már rosszak a kilátások. A tartós terápia: Kevés fehérjét tartalmazó étrend és a nitrogénkiválasztás előmozdítása érdekében az alternatív útvonal stimulálása phenylhydrattal vagy benzoáttal. Rosszabbodáskor szóba jöhet a májtranszplantáció.

Nőnél akut encephalopathia esetén minden életkorban gondoljunk OTCD-ra!

Kollár Lajos dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Éjjeli hypoxaemia és stroke sarlósejtes betegségben. Kirkham, F. J. és mtsai (Wolfson Centre, Mecklenburgh Square, London WC1N 2AP, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 1656.

A gyermekkori stroke hátterében leggyakrabban sarlósejtképződéssel járó, veleszületett haemoglobinopathia (homozygota SS, heterozygota SC, ill. Sβ-thalassaemia) áll. Hypoxia hatására a hibás hemoglobin oldékonysága csökken és a sarlósejt alakot öltött vörösvérsejtek a VCAM-1 molekulákon keresztül kitapadnak az erek endotheliumához. Általában az arteria carotis interna distalis és az arteria cerebri media proximalis szakasza záródik el. A hypoxia hatására termelődő erythropoetin a folyamatot tovább rontja, mivel a keringésbe kerülő fiatal sejtek adhéziós készsége fokozott. A primer stroke prevenciójaként alkalmazott transzfúziós kezelés számos veszélyt – infekció, alloimmunizáció, haemosiderosis – hordoz magában. A vizsgálatba bevont 95, nyolcéves átlagos életkorú betegben a klinikai, hematológiai paraméterek, áramlási sebesség és artériás oxigénszaturáció prediktív értékét vizsgálták cerebrovascularis attak szempontjából. A hatéves átlagos követési idő alatt 19 betegben észleltek stroke-ot, ebből 17 beteg sarlósejtes anaemiás volt. Az találták, hogy az éjszakára feltett pulzoximéterrel mért 96% alatti átlagos artériás oxigénszaturáció megbízhatóan jelzi a fokozott stroke-veszélyt, ezért a Stroke Association egy olyan vizsgálatot indított, melyben a nocturnalis hypoxaemiás sarlósejtes betegek primer stroke-prevenciója oxigénpótlással történik.

Király Ágnes dr.

Diagnosztikai kérdések

Angiografiával tisztázatlan myocardialis ischaemia intravascularis ultrahanggal történő diagnózisa a főtörzsre is ráterjedő, súlyos coronariasclerosis esetében. Füssl, F., Baer, M., Larosee, K. és mtsai (Klinik II. für Innere Medizin, Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Nephrologie Universitätsklinikum Ulm, Németország): DMW, 2001, *126*, 268.

Egy 57 éves beteg kórtörténetének bemutatásával demonstrálják a szerzők az intravascularis ultrahang- (IVUH-) vizsgálat klinikai jelentőségét. E vizsgálat mind a diagnózis, mind a további kezelés szempontjából meghatározó volt.

A beteg 7 hete panaszkodott terhelésre jelentkező, recidíváló retrosternalis fájdalomról, nyomásérzésről, mely nem sugárzott ki. Anamnézisében típusos, claudicatio intermittansszal járó perifériás érszűkület szerepelt. Cardiovascularis rizikófaktorai a gyógyszeresen kezelt hypertonia, hyperlipoproteinaemia és az obesitas. Laboratóriumi paraméterei normális határon belüli értékeket mutattak. A nyugalmi EKG-n kóros elváltozás nem volt. A kerékpár-ergometriás vizsgálatot azonban 100 W-nál megszakították angina pectoris miatt. Ekkor az EKG-n myocardialis ischaemia jeleit észlelték. Terhelés alatti myocardiumszcintigráfia elülsőfali – főleg csúcsközeli – reverzíbilis hypoperfusiót mutatott. Szelektív coronarographiát végeztek, amely ismételten sem mutatott olyan lényeges stenosist, amely magyarázta volna a terheléses ischaemiát. Emiatt indikálták az IVUH-vizsgálat elvégzését. Ez a ramus interventricularis anterior (RIVA) kiáramlási területén 80%-os körkörös stenosist igazolt, mely egészen a főtörzsig folytatódott, ahol 30%-os lumenszűkületet okozott. A kedvezőtlen stenosisviszonyok miatt operatív revascularisatio mellett döntöttek. A betegen két bypassműtétet végeztek. Zavartalan posztoperatív szak után a beteg a műtét után 8. napon panaszmentesen távozott.

Az eset kapcsán a szerzők hangsúlyozzák, hogy – bár a szelektív coronarographia a coronariabetegség „arany standard"-ja, mely döntési alapot ad a további intervenciós vagy operatív terápia megválasztásához – bizonyos esetekben azonban a myocardiumischaemia angiográfiával tisztázatlan marad. Ez abból is adódhat, hogy egy 3 dimenziós, kanyargós érrendszer csak két dimenzióban ábrázolódik. Másrészt a kontrasztanyaggal feltöltött lumen ábrázolása alapján az érszűkületnek csupán relatív megítélése lehetséges a szomszédos, angiográfiával normálisnak tűnő érszakaszhoz viszonyítva. Ezzel szemben az IVUH a coronariák nagyfeloldású keresztmetszeti képét adja, így a lumendimenziók és plakkok kiterjedésének pontosabb megítélése lehetséges.

Mintz és mtsai, valamint *Bruckhauser és mtsai* is számos, saját IVUH-vizsgálatuk alapján tudták pontosítani a diagnózist, és ennek alapján a korábban eltervezett terápiát módosítani. Az IVUH-vizsgálat tehát egy igen értékes kiegészítő, invazív vizsgálómódszer a coronariák anatómiájának, patológiájának tisztázásában, különösen a bal főtörzs, a bifurcatio, ill. erek kiáramlása területén teszi lehetővé az érlumen-dimenziók pontosabb megítélését és ezáltal a revascularisatiós eljárás pontosabb megválasztását. Elsősorban az angiográfiával tisztázatlan myocardialis ischaemia, ill. a klinikai kép és az angiográfia közötti diszkrepancia esetében javasolják a szerzők az IVUH-vizsgálatot.

Császár Márta dr.

A dohányzás ártalmai

A dohányzás abbahagyása és a major depresszió kapcsolata: követéses vizsgálat. Glassman, A. H.

és mtsai (New York State Psychiatric Institute, New York, USA): Lancet, 2001, *357*, 1929-1932.

Számos megfigyelés szól amellett, hogy a dohányzás és a depresszió között kapcsolat lehet. Így például többen azt találták, hogy a cigaretta elhagyásának kísérlete gyakrabban sikertelen azoknál, akiknek a kórelőzményében depresszió van, vagy ha sikerül abbahagyniuk a dohányzást, gyakoribb a depresszió recidívája, mint azoknál, akik folytatják azt. Az erre vonatkozó vizsgálatok eredményei azonban ellentmondásosak. A szerzők azt kívánták vizsgálni, hogy a dohányzás abbahagyása növeli-e – és ha igen, milyen hosszú ideig – a depresszió kockázatát.

A vizsgálatba 100 olyan dohányost vontak be, akik napi egy csomagnál többet szívtak, kórelőzményükben major depresszió volt, aktuálisan tünetmentesek voltak és legalább 6 hónapja nem szedtek antidepresszánst. A páciensek véletlen kiválasztással 11 hétig egy antidepresszáns gyógyszert (sertalin) vagy placebót kaptak. A dohányzás abbahagyásának javasolt időpontja három héttel a gyógyszer- (placebo-) szedés megkezdése után volt. A páciens állapotát (a dohányzást és a mentális tüneteket) 6–8 hónappal a gyógyszerszedés abbahagyása után értékelték (mérték a vizelet kotinintartalmát és strukturált interjút készítettek).

A követési időszak végén 76 páciens jelent meg vizsgálaton, közülük 42 nem dohányzott, 34 dohányzott. Az absztinensek és dohányzók aránya a sertralin- és placebocsoportban nem különbözött *[Ref.: erről részletesen külön közleményben számolnak be.]* A 34 dohányzó páciens közül a követési időszak alatt kettőnek voltak depressziós tünetei (6%), a 42 absztinens közül 13-nak (31%), a különbség szignifikáns ($p = 0,008$). Az esendőségi arány (odds ratio) 7,17-szeres és független volt a nemtől és életkortól. A követési időszakban a depressziós tünetek gyakrabban jelentkeztek a placebocsoportban (43%) mint a sertalint szedőkön (19%). A konklúziók között említésre méltó az a javaslat, hogy olyan betegnek, akinek a kórelőzményében major depresszió van, érdemes a cigaretta elhagyásakor antidepresszáns gyógyszert adni – ezzel megelőzhető a depresszió tüneteinek kiújulása.

Vadász Imre dr.

Egy 36 éves cigarettázó nő. Rigotti, N. A. (Tobacco Research and Treatment Center, Dept. Of Medicine, Massachusets Gen. Hosp. Boston, USA): JAMA, 2000, *284*, 741-749.

A közlemény egy „Klinikai útkereszteződések" című konferenciát ismertet. *[Ref.: ezeken a konferenciákon mindig egy aktuális klinikai esetet tárgyalnak meg, a beteg kezelőorvosának, szakértőknek, érdeklődő orvosoknak és az érintett páciens aktív részvételével.]* A címben megjelölt 36 éves nőbeteg – akinek 1. típusú, inzulindependens diabetese van és hyperlipidaemia miatt is kezelik – 9 éves kora óta dohányzik, aktuálisan napi 1–2 csomaggal szív. Három gyermeke közül kettőnek asthmája van. Számos alkalommal megpróbálta elhagyni a cigarettát, de csupán néhány napig sikerült absztinensnek maradnia. A közelmúltban ismét azzal fordult kezelőorvosához, hogy le akar szokni. Nikotinos tapaszt és bupropiont kapott, de csak 25 napig bírta ki cigaretta nélkül.

A betegnek a dohányzással kapcsolatos viszonya ambivalens. A cigarettázás egyéniségének részévé vált, nem tudja elképzelni magát cigaretta nélkül. „A cigaretta olyan, mint egy jó barát, olyan mint egy nyugtató". Ugyanakkor utálja, hogy „olyan szaga van, mint egy hamutartónak", hogy függőnek érzi magát, hogy dohányzása sokba kerül és zavar másokat. A dohányzás abbahagyásától azt várta, hogy jobban fogja érezni magát, de csalódott, mert az ellenkezője történt (de tudja, hogy 25 évi dohányzás következménye nem múlhat el néhány nap alatt). Azt reméli, hogy a következő 5 év alatt biztosan le fog szokni.

A jelen lévő szakértő (a cikk szerzője) ismertette az USA dohányzási helyzetét és ennek következményeit a lakosság egészségi állapotára. Részletesen foglalkozott a dohányzás abbahagyásának rizikója 2 évvel a dohányzás abbahagyása után 24%-kal csökkenne – gyorsabban a cardiovascularis betegségek, lassabban a daganatos betegségek vonatkozásában), beleértve az egészségügyi kiadások csökkenését is. Ismertette a dohányzás abbahagyását szolgáló különböző módszereket és azok eredményességét, ez optimális esetben 30% fölött van. A legeredményesebb a rendszeres (esetleg csoportos) orvosi foglalkozástanácsadás, rendszeres testmozgás-terhelés és farmakoterápia (nikotinpótlás, bupropion) kombinációja. Ez volna ajánlatos a megtárgyalt beteg esetében is, aki azonban aktuálisan nincs erre felkészülve.

Egy év elteltével a folyóirat szerkesztői megkeresték a pácienst és kezelőorvosát. (Parker, R. A., Hartman, E. E., JAMA, 2001, *285*, 2636.). A páciens arról számolt be, hogy az év folyamán kétszer kísérelte meg a cigaretta elhagyását, bupropionnal és nikotinos tapasszal: egyszer 23 napig, másodszor 35 napig nem szívott. Mindkét alkalommal stresszhelyzetben kezdett el újra cigarettázni. A „Klinikai útkereszteződések" konferencia meggyőzte arról, hogy nem várhat 5 évet a dohányzás abbahagyásával, ezért újra meg fogja próbálni a cigaretta elhagyását.

[Ref.: A közlemény a cigaretta elhagyásának kérdését, lehetőségeit és buktatóit foglalja össze. A téma első olvasásra nem sok sikerélményt ígér sem az orvosnak, sem a páciensnek, de újból végiggondolva, mégsem indokolt a borúlátás. Biztató, hogy a páciens többszörös sikertelen kísérlet után sem adja fel – újból meg fogja próbálni végleg letenni a cigarettát, és a tapasztalatok szerint ez végül sikerülni szokott. Ebben jelentős szerepe van – lehet – az orvosnak, aki a kudarcok után is ébren tartja a kérdést, a páciens mellett áll, bíztat, bátorít, segít. Mármint az amerikai orvos, mert nálunk ez még nem jellemző.]

Vadász Imre dr.

Képalkotó eljárások

Sirenomelia: korai praenatalis kórisme két- és háromdimenziós kombinált szonográfiás vizsgálattal. Blaicher, W. és mtsai (Department of Gynecology and Obstetrics, Division of Prenatal Diagnosis and Therapy, University of Vienna, Ausztria): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, *17*, 542-545.

A szerzők a 34 éves, 15 hetes, harmadszor terhes vizsgálata során súlyos oligohydramniont találtak. A magzati vesék és a húgyhólyag hiányoztak. A jobb vizsgálati lehetőség céljából 250 ml sóoldatot fecskendeztek a magzatvízbe. A magzati caryotypus (lepénypunctatumból) normális volt. Háromdimenziós ultrahanggal sellő szindrómát állapítottak meg. A terhességet megszakították. A 17 cm hosszú magzatnak a röntgenfelvétel alapján két comb-, síp- és szárkapocscsontja volt 10 lábujjal.

A sirenomelia halálos, korai megállapítása a mielőbbi terhességmeszakítás érdekében fontos, amikor annak kockázata és az anya megterhelése is kisebb.

Jakobovits Antal dr.

Mikrobiológiai és fertőző betegségek

A human B19-parvovírus nem strukturális (NS1) protein lymphocytás felismerése. Asszociáció az akut és krónikus arthropathiával? Mitchell, L. A., Leong, R. és Rosenke, K. A. (Goldyne Savad Inst. Gene Ther., Hadessah Hospital, Jerusalem, Izrael): J. Med. Microbiol., 2001, *50*, 627-635.

A human B19-parvovírus gyakori kórokozó gyermekek és felnőttek között egyaránt. Az esetek többségében a megbetegedés (erythema infectiosum) enyhe, spontán gyógyuló és az arcon jelennek meg először az exanthemák, melyek maculopapulosus formát öltve ráterjednek a törzsre és a végtagokra, influenzaszerű tünetek kíséretében. A fertőzés contagiositás magas a seroconversiós adatok alapján. A tünetmentes fertőzések aránya a beteg környezetében 25 és 60% között fordul elő. A felnőttkori megbetegedések mintegy 50%-ában akut arthropathia lép fel 1–4 héten át, mely arthralgiától arthritisig manifesztálódhat, rendszerint szimmetrikus és főleg a kéz és láb kis ízületeire terjed rá. A nők fogékonyabbnak bizonyulnak arthropathiára, kb. 20%-ukban perzisztáló vagy rekurrens ízületi tünetek észlelhetők hónapokon vagy éveken át.

Az esetek fele emlékeztet a szeronegatív rheumatoid arthritisre, de számos közlemény kapcsolatot vélt felismerni a korai B19-fertőzés és a felnőttkori rheumatoid arthritis vagy a juvenilis rheumatoid arthritis között.

A B19 oki kapcsolata krónikus arthritisszel annak alapján elfogadott, hogy ezekben az esetekben kimutatható a vírus perzisztálása a csontvelőben, a perifériás vérben, a synovialis szövetekben, továbbá folyamatosan jelen vannak a betegekben B19-specifikus IgM-osztályú ellenanyagok.

A parvovírus DNS-genom két kapszidproteint (VP1 és VP2) kódol, és ezek ellen irányulnak a neutralizáló antitestek. Ugyancsak kódol két nem strukturális proteint (NS1 és NS2). Az NS1 többek között transzaktivátor a vírus replikációban, de magas szintű expressziója cytotoxicus hatású is. Több közlemény jutott arra a konklúzióra, hogy B19 eredetű krónikus arthritisben az NS1 lymphoproliferativ választ tart fenn, ellene képződött antitestek (IgG) mutathatók ki, míg egészséges B19 szeropozitiv egyénekben mindez nem észlelhető.

A szerzők ilyen korrelációt nem találtak, és arra a következtetésre jutottak, hogy az NS1 elleni antitestek inkább a recens B19-fertőzés indikátorai.

Kétyi Iván dr.

Murin légúti epithelsejtek inváziója in vivo Burkholderia cepacia által. Chiu, C. H., Ostry, A. és Speert, D. P. (Dept. Pediatr., Univ. British Columbia, Vancouver, Kanada): J. Med. Microbiol. 2001, *50*, 594-601.

A *Burkholderia cepacia* ubiquitaer mikroorganizmus és fontos opportunista patogén, elsősorban cystás fibrosisban. A fertőzés következménye változó, de mintegy 30%-ban gyorsan, néhány hónap alatt fatális. Azokban a cystás fibrosisban szenvedő betegekben, akikben tüdőtranszplantációt végeznek, a *B. cepacia*-fertőzés ötszörösére növeli a letalitást. Az ágensnél 6, a specieshatárokat megközelítő genotípust különítenek el. Bár mind a 6 izolálható cystás fibrosisban szenvedőkből, a leggyakoribb a III-as genotípus. A mikroba patogenitásában fontos szerepet tulajdonítanak a különböző pilusadhezineknek, melyek az epitelialis adhézióért felelősek. Ezek közül kiemelik a „kábelszerű" (Cbl) pilusok jelentőségét. Egyes esetekben megállapítható volt, hogy a *B. cepacia* képes az epithelsejtek inváziójára is.

A szerzők a Cbl-pilusok jelentőségének és az epithelialis invazivitás igazolására BALB/c egereket fertőztek intratrachealisan. Megállapították, hogy a Cbl- és Cbl+ törzsek egyaránt képesek adhézióra és igazolható az epitheliális invázió is. Mindezek mellett az egerekből 7 nap alatt eliminálódott a *B. cepacia*.

Az epithelialis invazivitás – a macrophagok által történő phagocytosissal együtt – magyarázatot ad *B. cepacia*-fertőzöttek nem ritka septicus kórképére. Azok az új adatok, melyek szerint a környezetben az ágens amoebákban található, valamint hogy krónikus granulomatosus kórképben is jelentős opportunista lehet a *B. cepacia* arra utalnak, hogy az ágens rezisztens a nem oxidatív phagocytafaktorokkal szemben.

[Ref.: A Burkholderia cepacia*t eredetileg a* Pseudomonas *genusba sorolták, csak a későbbi finomabb genetikai elemzés alapján kreálták az új genust, a* Burkholderia*t. Hosszú ideig csak növénypatogénként volt ismert (a hagyma ún. „lágy rothadását" okozza), de mind gyakrabban (átlagban 10%-ban, de egyes cystás fibrosisos betegeket ellátó centrumokban eléri a 40%-os arányt is) lép fel a* Pseudomonas aeruginosa *mellett a cystás fibrosis biofilmet alkotó ágenseként.]*

Kétyi Iván dr.

Lyme-kór. Steere, A. (Division of Rheumatology and Immunology, Tufts University School of Medicine, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 115-125.

A kór első, 25 évvel ezelőtti leírása óta igen intenzív kutatás tárgya. A körülmény aktualitását az adja, hogy a lap hasábjain 12 évvel ezelőtt jelent meg utoljára összefoglaló erről a témáról. Azóta azonban több lényeges, a gyakorlatban is átültetett kutatási eredmény került napvilágra.

Epidemiológia: 1982 óta követik az Egyesült Államokban a kór morbiditási adatait. Ettől az időponttól kezdve drámaian növekedett az esetek száma. Ma évente 15 000 új megbetegedést detektálnak az USA-ban, így a betegség a leggyakoribb vektor által közvetített megbetegedés. Európában az erdős területeken, jellemzően Skandináviában, Közép-Európában endémiás. Jelentős számban fordul elő Oroszországban, Kínában és Japánban is. A betegség elterjedtségét befolyásolja a kórokozó vektorának, az *Ixodes ricinus* családba tartozó kullancs elterjedtsége is. A fertőződés veszélye függ továbbá a kullancsok gazdaállatoitól (bizonyos állatfajok a kórokozó *Borrelia burgdorferire* rezisztensek, tehát hiába szerepelnek a kullancsok gazdaállataként, a kullancsokba nem jut be a kórokozó).

A kórokozó: A spirochaeták közé tartozó borrelia család. A virulenciáért felelős legjelentősebb faktoraik a részben plazmid által kódolt felszíni lipoproteinstruktúrák (OspA-F, VlsE jelű proteinek), melyek az ízeltlábúak és az emlősök sejtjeihez való kapcsolódást segítik elő. Az emberi megbetegedésekért Észak-Amerikában csaknem egészében a *B. burgdorferi*, Európában emellett a *B. afzelii* és *B. garinii*, Ázsiában leginkább a két utóbbi felelős.

Klinikai kép: A fertőzés akut fázisában a kullancs csípésének megfelelő bőrterületen az ún. erythema migrans alakul ki. Ezt a disszeminált infekció tünetei kísérhetik: influenzaszerű tünetek, láz, gyengeség, fejfájás, ízületi fájdalmak, izomfájdalmak, regionalis lymphadenopathia. Európában általában az utóbbi tünetek hiányoznak, vagy csak enyhe lefolyásúak. Az állatkísérletek alapján úgy tűnik, hogy a gazdaszervezet immunállapota sokban befolyásolja a betegség lefolyását. Például Európában idősebb betegekben kialakuló acrodermatitis chronica eseteiben a T-sejtek és a macrophagok károsodott citokintermelését, többek közt az interferon-gamma csökkent expresszióját mutatták ki.

Kezeletlen esetekben a korai tünetek jelentkezését követő hetekben neuroborreliosis alakulhat ki (USA-ban a kezeletlen esetek kb. 15%-ában jegyeztek fel ilyen tüneteket). A kórkép lymphocytás meningitisszel, enyhe encephalitisszel, cranalis neuritisszel (például facialis paresis), myelitisszel, cerebellaris ataxiával járhat. Ez a felnőttekben általában jó prognózisú betegség gyermekekben a n. opticus érintettsége miatt vakságot okozhat.

A neuroborreliosis idült formája is kialakulhat, spinalis gyöki fájdalmakkal, distalis paraesthesiával. A spirochaeták ellen termelődő ellenanyagok jelenlétéhez és károsító hatásukhoz kötik a krónikus encephalomyelitis kialakulását, mely spasticus paraparesishez, a kognitív funkciók leépüléséhez vezethet.

A nem kezelt betegek kb. 5%-ában akut cardialis tünetek alakulhatnak ki: atrioventricularis blokk, myocarditis. USA-ban idült cardialis megbetegedést a fertőzéssel kapcsolatban nem közöltek. Európában viszont dilatativ cardiomyopathia eseteiben sikerült kimutatni a kórokozót.

A kezeletlen esetek kb. 60%-ában, hónapokkal a fertőzést követően, főleg a nagy ízületeket érintő ízületi gyulladás jelentkezik.

Diagnózis: Akut szakban az erythema migransból vett mintából, kevésbé a vérből, még kevésbé a liquorból Barbour–Stoenner–Kelly-táptalajon a kórokozó kitenyésztése definitív diagnózist ad. Az idült kórformák közül egyedül az acrodermatitis eseteiben lehet kitenyészteni a kórokozót.

A később felfedezett esetekben az ízületi folyadék PCR-tesztje pontos diagnózist ad. Az esetek jelentősebb részében ezekre a diagnosztikus lépésekre nincs mód.

Ilyenkor a klinikai kép, a kórtörténet (kullancscsípés az anamnézisben) és ELISA-technikával kimutatott borrelia elleni ellenanyag alkotja a diagnózis alapját. (Az USA-ban használatos diagnosztikus kritériumokat a cikk táblázatban foglalja össze.) Az ellenanyag-meghatározással kapcsolatban két fontos szempontot közöl a cikk. Az egyik, hogy a fertőzés kezdeti szakaszában negatívak lehetnek a tesztek. Ugyanakkor a kezelést követően az antitesttiterek lassan csökkennek, ezért a pozitív IgM-titer sem jelent feltétlen aktív fertőzést, azt csak a klinikai kép egészével együtt lehet értékelni.

Kezelés: A tanulmány külön táblázatban közli az Amerikai Belgyógyász Társaság terápiás javaslatát, mely részletesen kitér a gyermekek, a terhesek, a különböző szervi manifesztációban megbetegedettek kezelésére is. Röviden annyit, hogy a kezelés alapstratégiája a doxycyclin per os alkalmazása 14–21 napon keresztül.

Kérdéses a preventív módon alkalmazott antibiotikus kezelés kullancscsípést követően. A cikk javaslata az, hogy abban az esetben, ha a kullancsot a bőrbe kerülését követően hamar eltávolították (kb. 24 órán belül), nem kell prevenció. Ha később távolítják el, vagy bizonytalan, hogy mióta van a bőrben, egyszeri 200 mg doxycyclin bevétele javasolt.

Megelőzés: A kullanccsal fertőzött területek elkerülése, ezeken a területeken zárt nyakú ruházat, cipőbe, bakancsba behúzott nadrág, riasztó- és ölőszerek alkalmazása javasolt. Az USA-ban elérhető egy rekombináns OspaA-tartalmú védőoltás, melyet meghatározott oltási rend szerint kell alkalmazni.

Móczár Csaba dr.

Neonatológia

A stressz hatása a lactatióra. Lauc, C. (Department of Pediatrics, Section of Neonatology, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, USA): Pediatr. Clin. N. Am., 2001, *48*, 221-234.

A lactatiós elégtelenségért gyakran inkább a stresszt hibáztatják, mint a koraszülést, a csecsemő egészségi állapotát vagy az anya életstílusát. Minél nagyobb a csecsemő igénye, annál nagyobb a tejprodukció és hosszabb a lactatiós periódus. A lactatiót befolyásolja az anya szándéka is, hogy anyatejjel lássa el csecsemőjét.

Amikor a lactatiós elégtelenséget nem tudjuk megmagyarázni az elégtelen emlőfejlődéssel, a stresszt hibáztatjuk. A fogvatartásos, hallási, szaglási stressz elnyomja a lactatiót. A pszichés stressz alatt kibocsátott oxitocin elnyomja a hypothalamus-hypophyseus-mellékvese-tengelyt.

A stressz hatása a lactatióra összetett. Függ a stressz tartalmától, a hatás helyétől. A csökkent lactatiót okozhatja a tejtermelés elégtelensége vagy a tejkilövellés zavara aszerint, hogy a stresszor a prolaktin- vagy oxitocintermelésre, illetve kibocsátásra fejti ki hatását. Ha például a stresszor a tejszintézist gátolja, csak később csökken a lactatio, ha azonban a tejkilövellést gátolja, azonnal csökken a tejkiürülés, és a hatás rövid, mivel a tejszintézis nem befolyásolt. Ha a stresszor mind a tejszintézisre, mind az ejectióra hat, a tejkibocsátás csökkenése gyors és elhúzódó lesz. A tejejectióra ható elhúzódó stresszor a lactatiót másodlagosan elnyomja, gátolja a tejszintézist a tökéletlen emlőkiürülés következményeként.

Félelem és depresszió származhat stressztől. A metoclopramid (dopaminantagonista) ajánlható a prolaktinszekréció növelésére. Némi hatása van a növekedési hormonnak, amely másodlagosan serkenti az inzulinszerű növekedési hormont.

Jakobovits Antal dr.

Orvosi pszichológia

Kötődés és pszichoszomatikus orvoslás: Adalékok a stressz és a betegség kapcsolatához. Maunder, R. G., Hunter, J. J. (Department of Psychiatry, University of Toronto, Kanada): Psychosom. Med., 2001, *63*, 556.

A társas kapcsolatok, a társas támogatás és az egészségi állapot közötti kapcsolat régóta áll a magatartásepidemiológiai kutatások középpontjában. A vizsgálatok megállapították, hogy a társas támogatás, a depresszió és a stressz szoros összefüggést mutatnak, és ez az összefüggés alapja lehet számos betegség kialakulásának. E három pszichoszociális tényező és a betegségfolyamatok közötti összefüggés azonban igen komplex, és emiatt még nagyrészt feltáratlan. A komplexitást növeli, ugyanakkor a kutatások hatékonyságát megnehezíti az egyéni érzékenység nagyfokú varianciája. További módszertani nehézséget jelent a társas támogatás, illetve hiányának pontos definíciója. A szerzők a társas támogatás koncepcióját *Bowlby* kötődéselmélete alapján közelítették meg. Metaanalízist végeztek, melynek célja az volt, hogy az áttekintett publikációk alapján oki modellt állítsanak fel a kötődés és a betegségek gyakorisága között.

Bowlby kötődés alatt a közeli, védő hatású kapcsolati formákat értette, amelynek prototípusa a korai anya-gyermek kapcsolat. A kötődéselmélet annak felismerése, hogy a csecsemőnek biológiai szükséglete az anya fizikális közelsége, amely az evolúciós szelekció folyamán terjedt el. Állatkísérletek során szintén vizsgálták a kötődés extrém zavarainak rövid és hosszú távú hatásait. A csecsemő védtelensége miatt kiszolgáltatott, ezért az anyai közelség folyamatos fenntartására törekszik a magatartás és kommunikáció széles repertoárjával. A kötődési magatartás a

későbbiekben, felnőttkorban is arra késztet bennünket, hogy legyenek szoros kötődésen alapuló kapcsolataink, amelyek a biztonság érzetét nyújtják számunkra. Egy biztonságot nyújtó kapcsolatban fokozódik az önbizalom, az énkép pozitív, ami elősegíti a stresszel való sikeres megbirkózást, a kompetens, adaptív viselkedést. A bizonytalan kötődés viszont előrevetíti az egyén önmagába vetett bizalmának hiányát, ami hajlamosít szorongásra és inadekvát konfliktusmegoldási formák mobilizálására.

A szerzők a szakirodalom áttekintése során a következő kérdésekre szerettek volna választ kapni: 1. A gyermekkori kötődési zavarok összefüggésbe hozhatók-e gyermekkori betegségekkel? 2. A felnőttkori kötődési zavarok összefüggnek-e felnőttkori betegségekkel? 3. A gyermekkori kötődési zavarok összefüggenek-e felnőttkori betegségekkel? 4. Igazolható-e a kötődésen alapuló kapcsolatok pozitív hatása az egészségi állapotra?

Az első kérdéssel kapcsolatban a szerzők olyan vizsgálatokra találtak, amelyek megerősítették, hogy bizonyos krónikus betegségben (például visszatérő otitis mediában, cystás fibrosisban, bizonyos öröklött szívbetegségben) szenvedő gyermekek körében szignifikánsan gyakoribb volt a kötődés zavara. A felnőttkori kötődésbeli zavarok vizsgálatát megkönnyítette, hogy az interperszonális kapcsolati zavarok elemzéséhez standardizált pszichometriai módszerek állnak rendelkezésre. A kötődés zavarait azonban többnyire pszichopatológiai összefüggésekben vizsgálták eddig, csak kevés tanulmány foglalkozott szomatikus betegségekkel, leszámítva néhány kutatást, amelyek szívbetegek körében igazolták az összefüggést. A gyermekkori kötődésbeli traumák későbbi hatásának elemzéséhez szinte kizárólag állatkísérletek állnak rendelkezésre, míg a valódi bizonyításhoz prospektív jellegű humán vizsgálatokra lenne szükség. A meglévő tanulmányok szinte kivétel nélkül retrospektív visszaemlékezésen alapultak, amelyek megbízhatósága számos esetben megkérdőjelezhető. Egy nagy elemszámú (n = 9508) vizsgálatban azonban sikerült igazolni a gyermekkori traumák, valamint számos felnőttkori szomatikus betegség közötti kapcsolatot, mint például a coronariabetegség, a krónikus tüdőbetegségek, a daganatok és a krónikus májbetegség. Végül a negyedik kérdéssel kapcsolatban azt találták a szerzők, hogy egy 50 éve tartó (!) utánkövetéses vizsgálatban a gyermekkori családi kapcsolat számos szempontja (bizalom, autonómia, kezdeményezőkészség) fontos prediktornak bizonyult a fizikális egészség későbbi alakulásában. A kutatás egy érdekes eredményre is rámutatott: a szülőkkel való kapcsolat mellett a testvérekkel való korai felnőttkori kapcsolatnak kitüntetett szerepe volt az egészség szempontjából. A további vizsgálatokban törekedni kell a kötődési típusainak minél pontosabb meghatározására, és lehetőleg prospektív elemzés során igazolni a kapcsolatok biztonságtartalmának összefüggését a szomatikus betegségek kialakulásával.

Pikó Bettina dr.

Pszichológiai stressz és antitestes immunválasz: a humán vizsgálatok kritikai áttekintése. Cohen, S., Miller, G. E., Rabin, B. S. (Department of Psychology, Carnegie Mellon University, 15213 Pittsburgh, PA, USA): Psychosom. Med., 2001, *63*, 7.

A magatartásorvoslás (pszichoszomatikus orvoslás) egyik kiemelt területe a pszicho-neuroimmunológia. A laboratóriumi eredmények mellett azonban egyre inkább előtérbe kerül a klinikai alkalmazás, amikor azt immunrendszerre ható stresszfolyamatok megváltoztatásával egy betegség kialakulását vagy lefolyását kedvező irányba lehet terelni. Már régóta kutatások tárgya, hogy miként befolyásolja a pszichés stressz az emberi szervezet immunfunkcióit. A vizsgálatok többsége arra a megállapításra jutott, hogy a stressz jelentős mértékben megváltoztatja az immunválaszt. Gyakran éri azonban az a kritika ezeket a vizsgálatokat, hogy többségükben *in vitro* kísérletekről van szó, azaz az immunsejteket és a szöveteket az emberi testből előzetesen eltávolították. Az *in vivo* vizsgálatok száma – amely esetekben az immunválaszt természetes körülmények között, a szervezeten belül mérik – valóban kevesebb, de rohamosan nő. Ezek a vizsgálatok azért is érdemelnek kiemelt figyelmet, mert az eredmények klinikai alkalmazás során közvetlenül is felhasználhatókká válnak. Lehetővé válik például a különböző stresszszintek mellett azonos antigén hatására létrejövő immunválaszok összehasonlítása.

A vizsgálatokban igen nehéz feladat a stressz mérhetővé tétele, hiszen bár a stresszre adott válaszreakció biokémiai folyamatokkal leírható, a stresszor hatása kognitív értékelés eredményeként alakul ki, tehát alapvetően pszichológiai folyamat, amelyben szubjektív értékelési mechanizmusok is szerepet játszanak.

A szerzők a szakirodalom elemzésénél a pszichés stressz immunfunkcióra gyakorolt hatásait vették figyelembe, amelyet úgy definiáltak, mint egy olyan negatív életesemény észlelése, amely meghaladja az egyén megbirkózási képességét. Míg az események a legkülönbözőbbek lehetnek (például interperszonális konfliktusok, betegápolás, vizsgahelyzet), minden esetben egy sajátos tapasztalásról van szó, amely kimozdítja az egyént pszichés egyensúlyi helyzetéből. A pszichés stressz – bármilyen eredetű is – neurobiológiai (például hormonális) vagy magatartási (például dohányzás, alkoholfogyasztás, táplálkozási szokások megváltozása) úton hatással lehet az antitestképzésre. Ennek a folyamatnak az elemzésére a szerzők olyan tanulmányok metaanalízisét végezték el, amelyek antigénbevitel (vakcina) hatására képződött antitesttitert, azaz az immunizáció szintjét határozták meg. A vizsgálatokban szereplő antigének között megtalálható volt a hepatitis B, az influezavírus, a rózsahimlő vagy a pneumococcus elleni vakcina. Az antigén beadása tehát minden esetben immunizálás céljából történt, és a beadást követően a stresszhelyzeteket a magatartásváltozáson alapuló megfigyelés útján határozták meg (például gyermekek esetében a szülők leírása alapján). A magatartáselemzésen túl felnőttek esetében bizonyos időközönként pszichológiai tesztek formájában rekonstruálták a stresszhelyzeteket, amelyek mérték többek között a szorongást, az önbizalmat, az agressziót, a pszichoszomatikus labilitást. A hepatitis B-antigénnel kapcsolatban jártak a kutatók a legtöbb sikerrel; több esetben is megállapították, hogy a vakcinát követően néhány hét múlva átélt stressz késleltette a szerokonverzió kialakulását, azaz az antitestképzést.

A szerzők a szakirodalmi áttekintés alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az immunizáció hatására kialakuló antitestválaszra szuppresszív hatást gyakorol a vakcina beadását követően jelentkező stressz. Az adatok azonban elsősorban a másodlagos immunválasz esetében igazolhatók (kivéve a Pneumococcus antigénjét), míg az elsődleges immunválasszal kapcsolatban az eredmények még nem eléggé meggyőzőek. Megállapítható továbbá, hogy krónikusan fennálló stressz erőteljesebb szuppressziót idéz elő, különösen idős korban. A szerzők úgy összegezték az eredményeket, hogy bizonyos körülmények között (például életkor,

stressztípus, illetve intenzitás) és bizonyos antigén esetében a stressz kapcsolatba hozható a csökkent immunválasszal. További vizsgálatok szükségesek a folyamatok pontosabb feltárásához, annál is inkább, mert az eredmények fontosak lehetnek az immunizáció klinikai körülményeinek vizsgálata során.

Pikó Bettina dr.

Orvosképzés

Pszichoszomatikus (biopszichoszociális) orvoslás oktatása az USA orvosi egyetemein: egy kérdőíves vizsgálat eredményei. Waldstein, S. R., Neumann, S. A., Drossman, D. A. és mtsa (Department of Psychology, University of Maryland, 21250 Baltimore, MD, USA): Psychosom. Med., 2001, *63*, 335.

1977-ben a Science-ben jelent meg *George Engel* azóta híressé vált cikke, amelynek kiindulópontja az volt, hogy a klinikai gyakorlatban szükség van a betegségek természettudományos megközelítésén túl egy általa biopszichoszociálisnak nevezett szemlélet bevezetésére is. Bár az elnevezés valóban új volt, a modell nem újkeletű, hiszen pszichoszomatikus elméletek már régóta a test és a lélek egységéről szóltak, azaz holisztikusan közelítették meg a betegségek kialakulását. A biopszichoszociális szemlélet – amely szintén magában foglalja a biológiai, pszichikai és társadalmi faktorok jelentőségét a betegségek patogenezisében és gyógyításában – annyiban jelentett újdonságot, hogy a klinikai alkalmazást szorgalmazta. Éppen emiatt terjedt el később a magatartásorvoslás (behavioral medicine) kifejezés is, amely jelentésében megegyezik a biopszichoszociális vagy pszichoszomatikus orvoslással. Az Amerikai Egyesült Államokban mindhárom elnevezés egyaránt használatos.

Jelen tanulmány célja az volt, hogy a szerzők információt gyűjtsenek az USA orvosi egyetemein folyó pszichoszomatikus orvoslás oktatásának gyakorlatáról. Elsősorban arra voltak kíváncsiak, mennyire tartják fontosnak a biopszichoszociális (magatartás) orvoslás oktatását, mennyire hatékonyan sikerül ezt megvalósítani és milyen nehézségekkel kell szembenézniük a megvalósítás során.

A válaszadást nyújtó orvosi egyetemi iskolák közül 20%-ban alkalmazták az oktatás során a pszichoszomatikus orvoslás, 63%-ban a magatartásorvoslás, és 41%-ban a biopszichoszociális orvoslás kifejezést. A legfontosabb magatartásorvoslási témakörök az alábbi gyakoriságokban fordultak elő: pszichoszociális faktorok (például stressz és társas támogatás) szerepe a betegséggenezisben: az iskolák 80–93%-ában; magatartásorvoslási gyógyítási módok oktatása: 44–98%-ban (legritkábban a relaxációs-biofeedback technikákat oktatták, míg leggyakrabban az orvos-beteg kommunikáció aspektusait); az egészségrizikó-magatartás (például addikciók, fizikai aktivitás) pszichoszociális hátterét 52–96%-ban. A nagyobb témakörök mellett sor került szinte valamennyi iskolában a konkrét betegségcsoportokkal kapcsolatos magatartás-orvoslási szempontok tárgyalására is, leggyakrabban a szív- és érrendszeri, valamint a daganatos betegségek esetében. A biopszichoszociális orvoslás orvosképzésben elfoglalt előkelő helyét igazolja, hogy a fontosságát mérő 10 fokozatú skála alapján átlagosan 7 pontot kapott. A képzés során a hallgatók többnyire pozitívan állnak a biopszichoszociális orvoslással foglalkozó témakörökhöz, különösen, ha az gyakorlati ismeretek átadásán és készségek fejlesztésén alapszik. Az oktatás során azonban számos nehézséggel is szembe kell nézniük az orvosegyetemi iskoláknak, ilyenek az időhiány vagy a megfelelően képzett oktatók hiánya. Szintén hiányosságként tapasztalták az oktatók, hogy a magatartásorvoslási tárgyak és témakörök oktatása nem folyamatos, egyben igényüket fejezték ki további fejlesztések iránt. A válaszadók 63%-a nyilatkozott úgy, hogy szeretne további témaköröket is felvenni a kurrikulumba, és ehhez elfogadna külső tantárgyfejlesztési segítséget.

A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy bár a pszichoszomatikus orvoslás terén jelentős sikereket értek el az USA-beli orvosegyetemi iskolák, további fejlesztések szükségesek még. A tanulmány elkészítését az Amerikai Pszichoszomatikus Társaság támogatta, s egyben reményét fejezte ki, hogy a további kurrikulumfejlesztés hozzájárulhat ahhoz, hogy a hagyományos, természettudományos alakú orvosképzés egy holisztikusabb, a biopszichoszociális modellen alapuló orvoslássá alakuljon. A magatartásorvoslás tudományos megközelítéssel nyújt olyan modellt, amely a pszichoszociális faktorokat az orvosképzés valamennyi területén hangsúlyozza.

Pikó Bettina dr.

Pathológia

Hirtelen halált okozó dysplasiás hörgőelváltozások. Védőbeszéd a kórboncolások mellett. Bankl, H. C., Pikula, B. és Bankl, H. (Institut für Klinische Pathologie, Krankenhaus St. Pölten, Propst Führer-Strasse 4, A-3100 St. Pölten, Ausztria, Institut für Klinische Pathologie, Universitaet Wien, Ausztria): DMW, 2001, *126*, 258-26.

A szerzők az alsó-ausztriai tartományi főváros kórházának 20 éves (1980–1999) kórboncolási anyagából keresték ki azokat a hirtelen haláleseteket, amelyekben a halál okát csak a tüdők kórszövettani vizsgálatával lehetett megállapítani. A vizsgált 17 204 szekcióból 894 (5,2%) történt hirtelen halál miatt. Ezekből 28 olyan esetet találtak, amelyeknél makroszkóposan felfúvott tüdőket, dilatált cor pulmonálét és nagyvérköri pangást észleltek. A mikroszkópos leletek közös jellegzetességeket mutattak. A segmentalis és az ezeknél kisebb hörgők falában elszórtan hypoplasticus jellegű elváltozások voltak. Részben csökevényes, deformált porcszigetek, másutt hyperplasticus porcrészletek fordultak elő. Helyenként csak kötőszövetei rostok és szabálytalan elrendeződésű simaizomkötegek alkották a bronchusok falát. Az érintett hörgők lumene összeesett és alulfejlett bimbószerű elágazásokat képez. Bronchiectasia nem volt látható. Egyes területeken a bronchusok száma is csökkent volt, az artériáké azonban nem. Bronchusdestructiót nem okozó bronchitis csak hat esetben igazolódott. Az átnézeti képen atelectasiás és emphysemás területek váltakoztak. Az arteria pulmonalis ágaiban fibrosus intimaplakkokat figyeltek meg. Májszöveten elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatokkal kizárták az alfa$_1$-antitripszin-hiányt. 13 betegnél enyhe, az aortát (kisfokú coarctatio, aorta angusta abdominalis) vagy a koszorúereket érintő (rendellenes eredés, elágazás) anomália is társult. Az elhunytak életkora 16 és 53 év közé esett. Említést érdemel, hogy a vizsgáltak kórelőzményében tüdőbetegség gyanúja sem szerepelt, s közülük csak öt dohányzott.

Valószínűleg veleszületett perifériás hörgőporc-anomáliáról van szó a fenti esetekben. A gyenge hörgőfal kilégzéskor kollabálva légcsapda mechanizmussal gócos panacinaer tüdőtágulatot és légtelenséget okoz, mely pulmonalis hypertoniát, következményes pulmonalis sclerosist idéz

elő. Így cor pulmonale alakul ki, amely megterhelésre elégtelenné válhat. A kórkép könnyen elkülöníthető más veleszületett, bronchusporcokat érintő rendellenességektől. A már a korai gyermekkorban légszomjjal és idült köhögéssel járó Williams–Campbell-szindrómában sacciform bronchiectasiákhoz mellkasdeformitás és növekedési zavarok társulnak. Congenitalis lobaris emphysemában pedig egy lebeny proximalis hörgőporcai hypoplasiásak, s így a tüdők többi része nem érintett.

A tanulmány célja az volt, hogy a leírt esetek kapcsán felhívja a figyelmet a boncolások és a kiegészítő hisztológiai vizsgálatok fontosságára. A természetes okú hirtelen halálesetek tisztázására a halottszemle önmagában többnyire nem alkalmas. A téves halálokot tartalmazó halottvizsgálati bizonyítványok aránya az alacsony boncolási ráta mellett egyes adatok szerint eléri a 75%-ot.

A szerzők a helyzet javulását a halottszemle és az autopsziák jogi szabályozásának alapvető megváltoztatásától várják. Jelenleg ugyanis Németországban és Svájcban a hozzátartozók beleegyezése szükséges a sectio elvégzéséhez, ha természetes halálról van szó. A német nyelvterületen csupán Ausztriában van lehetőség közigazgatásilag az úgynevezett egészségrendészeti boncolások elrendezésére, ha a halál oka másként nem állapítható meg.

Sejben István dr.

Pszichiátria

Összefüggés a depresszió és a cukorbetegség szövődményei között: egy metaanalízis eredményei. De Groot, M., Anderson, R., Freedland, K. E., és mtsai (Division of Health Behavior Research, Washington University, 63108 St. Louis, MO, USA): Psychosom. Med., 2001, *63*, 619.

Már régóta tankönyvi adat, hogy a cukorbetegség duplájára emeli a depresszió egyidejű kialakulásának valószínűségét; ez a komorbiditás egyes esetekben eléri a 30%-ot. A szerzők metaanalízist végeztek, amelyben 27 olyan tanulmány eredményeit tekintették át, amelyek a depresszió és a hyperglykaemia kapcsolatát vizsgálták. Az elemzés arra keresett választ, hogy amennyiben a depresszió összefüggésbe hozható a tartósan magas vércukorszinttel, amely viszont a diabetes szövődményeinek kialakulásával és súlyosbodásával jár együtt, igazolható-e a kapcsolat a depresszió és a szövődmények kifejlődése között.

Régebbi tanulmányok már megerősítették, hogy a depresszió hozzájárulhat a diabeteses neuropathia és szívbetegség kialakulásához, míg a diabeteses retinopathiával vagy vesebetegséggel kapcsolatban az összefüggést nem minden esetben sikerült igazolni. A további vizsgálatok azért is fontosak, mert amennyiben a pszichés faktor befolyása kellő bizonyítást nyer, lehetővé válik a harmadlagos prevenció eszközeinek alkalmazásával – azaz a depresszió kezelésével – a cukorbetegség súlyosabb szövődményeinek megelőzése.

A 27 tanulmányban szereplő betegek összesített száma 5374 volt, a vizsgálatok során a depressziót különböző mérési módszerekkel diagnosztizálták. Szintén eltértek a tanulmányok a diabetes típusa, a betegség fennállásának ideje és a szövődmények megjelenési formái tekintetében. A metaanalízis megállapította, hogy konzekvens, statisztikailag is igazolható összefüggés mutatható ki a depresszió, valamint a cukorbetegség számos szövődménye között. Nem volt különbség azzal kapcsolatban sem, hogy 1. vagy 2. típusú diabetesről volt szó. A tanulmányok 89%-ában pozitív, statisztikailag is szignifikáns összefüggés volt kimutatható, néhány tanulmányban a szignifikancia nem volt értékelhető, de ezekben az esetekben is megfelelő irányú kapcsolat volt jellemző a két változó között. Legerősebb kapcsolat a szexuális dysfunctio, a diabeteses neuropathia, valamint a nephropathia között mutatható ki, ezeket a szövődményeket követték az érbetegségek, majd a leggyengébben igazolható szövődmény, a diabeteses retinopathia. *Carney* munkatársaival a coronariabetegség kifejlődésének háromszoros rizikóját találta depressziós betegekben, *Cohen* munkacsoportja pedig a retinopathiás szövődmény progresszióját hozta összefüggésben a depresszióval.

A további vizsgálatoknak ki kell terjedniük a folyamatok időbeli feltárására, azaz figyelembe kell venni azt is, hogy a diabeteses szövődmények kialakulása is gyakran indukál depressziót. Ezt a jelenséget el kell különíteni attól az esettől, amikor a depresszió primeren járul hozzá a szövődmények súlyosbodásához. További vizsgálatokat igényel a cukorbetegség típusa szerinti megkülönböztetés, ill. a betegség fennállásának ideje szintén szerepet játszhat a szövődmények és a depresszió kapcsolatának módosulásában.

Az eredményeknek igen fontos klinikai hatásai lehetnek. A tanulmány hivatkozik *Lustman és mtsai* megállapítására, amely szerint a depresszió és a cukorbetegség szövődményeinek összefüggésében kulcsszerepe van a vércukorszint rendszeres ellenőrzésének. Depresszió kialakulására minden kétséget kizáróan hajlamosít a vércukorszint elhanyagolása, a tartósan magasabb vércukorszint, azonban nem minden hyperglykaemia jár együtt depresszióval. Ezen összefüggés pontosabb megismerése további feltárást igényel. A depresszió korai felismerése és megfelelő kezelése forradalmasíthatja a diabeteses szövődmények megelőzését.

Pikó Bettina dr.

Sebészet

A megduzzadt jobb láb. Pande, S. D. és mtsa (Purley Hospital, Purley, Anglia): Lancet, 2001, *221*, 1762.

Egy 80 éves férfi 2 hét óta gyenge, 2 napja lázas volt, a jobb alsó végtagja fájt, vörös, meleg és duzzadt volt, lágyéki lymphadenopathiával. Sérülése és hasi tünetei nem voltak. A láza 38,5 °C, pulzusa 110/min. Hasa puha, nem érzékeny, a bélhangok normálisak. Rectalisan eltérést nem találtak. A fehérvérsejtszáma 13 000, vörösvértest-süllyedése 72 mm/h, CN 17,2 mmol/l, CRP 420 mg/l volt. Tenyésztésre vért vettek, majd antibiotikumokat adtak.

A cellulitis rosszabbodott. Hólyagok képződtek és 2 nap múlva a jobb alsó végtagon sercegést észleltek. A röntgen- és CT-vizsgálat rendellenességet mutatott a jobb iliopsoas izomban és gázt a jobb comb és lábikra izomhüvelyében.

Laparotomiát végeztek. Retroperitonealisan a combig appendicularis tályog tűnt fel. A féregnyúlványt eltávolították, a gennyet drenálták, a combot és a lábszárt bemetszették.

A vértenyésztés kétszer negatív lett, de a tályogból *Bacteroides spp.*, *Candida spp.* és nem haemolyticus streptococcus nőtt ki. A beteg felépült, 3 év múlva jól volt.

Idős korban az appendicitis gyakran atípusos, ami növeli az átfúródás, a tályog és a halál kockázatát. Az ismertetett esetben a legszokatlanabb a sebészeti emphysema, a láb kötőszöveti gyulladása és a hasi tünetek hiánya volt.

Retroperitonealis tályogot és subcutan emphysemát okozhat colonrák,

perinephriticus abscessus, Crohn- és diverticularis betegség és colitis ulcerosa. Sokféle kórokozó képes gázt termelni. Az infekció devitalizálja a szövetet és csökkenti az oxidatív-reduktív potenciált. Ezután az anaerob kórokozók korlátlanul szaporodhatnak.

Az átfúródott bélből és appendixból a genny és a gáz a canalis femoralison és a foramen obturatoron át lesüllyedhet a combba és a lábszárba. A szerzők ismertetett esetében retroperitonealisan húzódott a m. iliopsoas mentén, és hozta létre a subcutan emphysemát.

Kollár Lajos dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

A korai HIV-fertőzés természetrajza és kezelése. Mindel, A., Tenant-Flowers, M.: BMJ 2001, *322*, 1290.

A HIV-fertőzés klinikai következmények sorozatával jár, kezdve a szerokonverzióval együtt jelentkező primer HIV-fertőzéssel és végződve az AIDS következtében beálló halállal. A kettő között 10 év vagy még több is eltelhet.

A CDC (Centers for Disease Control, USA) 1992-ben, többek között a klinikai tünetekre és az immunszuppresszió mértékére alapozva elkészítette a HIV-betegség 4 stádiumba történő besorolását:

I. stádium: primer HIV-fertőzés

II. stádium: tünetmentes fertőzés

III. stádium: perzisztáló generalizált lymphadenopathia

IV. stádium: tünetes fertőzés

A IV. stádiumon belül több alcsoportot különítettek el a különböző tünetegyüttesek szerint, például IVB: neurológiai betegségek, IVC: opportunista fertőzések, IVD: daganatos betegségek stb.

I. stádium: *primer HIV-fertőzés* vagy akut HIV-fertőzés, vagy szerokonverziós betegség. A betegség azon stádiuma, amely a fertőződéstől az ellenanyag megjelenéséig tart. Az esetek 25–65%-ában a szerokonverzió idején tünetek jelentkeznek, amelyek súlyossága az enyhe mandulagyulladásos tünetektől az enchephalopathiáig terjedhet. Amennyiben nincs kifejezett gyanú HIV-fertőzésre, ebben a stádiumban ritkán állítható fel a diagnózis, részben a nem jellemző tünetek, másrészt a nem megfelelően megválasztott diagnosztikus tesztek miatt (a rutin szűrésre használt tesztek e korai stádiumban még negatívak lehetnek). A primer fertőzéskor a vírusszaporodás igen gyors, így időlegesen megnő a vírusterhelés és ezzel párhuzamosan rövid ideig a CD4 sejtszám csökken. Az antiretrovirális kezelés elkezdéséről az akut stádiumban megoszlanak a vélemények; a támogatók szerint minél hamarabb kezdik a kezelést, annál érzékenyebb a vírus a gyógyszerekre, így késleltethető vagy meg is akadályozható az immunrendszer sérülése és az AIDS kialakulása. A korai kezelést ellenzők a mellékhatásokat, a rezisztens vírustörzsek esetleges kialakulását és a bizonytalan kimenetelt hozzák fel érvként.

II. stádium: a *tünetmentes fertőzés*, amikor az ellenanyagok kimutathatóak a vérben, a vírus mennyisége úgy a vérben, mint a nyirokszövetben alacsony, a CD4-sejtszám a normális tartományban van. A tünetmentes időszak 10 évig vagy tovább is tarthat. Az antiretroviralis kezeléssel kapcsolatban ugyanúgy megoszlanak a vélemények, mint az akut fertőzésnél.

III. stádium: *perzisztáló generalizált lymphadenopathia* a HIV-fertőzés jellegzetessége egyébként tünetmentes személynél. A tünet legalább három hónapig áll fenn, legkevesebb két extrainguinalis régióban. A nyirokcsomó-biopsia HIV-fertőzésben nem javasolt, mert az eredmények nem specifikusak.

IV. stádium: *az AIDS kifejlődése előtti tünetekkel járó HIV-fertőzés.* Az immunrendszer teljesítményének csökkenése együtt jár a HIV-vírus szaporodásának felgyorsulásával. A vírusreaktiváció mechanizmusa nem tisztázott. A HIV-fertőzés progressziója különböző tünetegyüttesekben nyilvánul meg – például bőrtünetek, szájüregi elváltozások, hematológiai rendellenességek stb. – amelyek külön-külön jól kezelhetőek. Az antiretrovirális kezelés következtében nem csak a vírus mennyisége csökken, hanem a kísérő tünetek is részben vagy teljesen megszűnnek. A besorolás szerint *IVA csoportba* tartozó általános tünetek: több mint 10%-os súlyveszteség, több mint egy hónapig tartó láz, legalább egy hónapig tartó hasmenés. Ha e tünetek miatti vizsgálat során más kórokozó, mint a HIV nem jön szóba, tüneti kezelést kell alkalmazni; lázcsillapítót, hasmenésgátlót, amennyiben ezek nem hatnak, szteroidokat. A HIV-fertőzöttekre sokféle bőrbetegség és szájüregi fertőzés is jellemző, amelyek a HIV negatív betegeknél is előfordulnak, de az immunhiányos pácienseknél a betegség súlyosabb, hosszabb lefolyású és nehezebben kezelhető.

A HIV-fertőzés következtében különböző hematológiai problémák (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, ismeretlen eredetű anaemia) is gyakoriak.

A legnagyobb gond egy tünetmentes HIV-fertőzött beteget kezelő orvos számára, hogy vajon meddig tart a tünetmentes állapot, mikortól kezdje az antiretrovirális kezelést, vagy az opportunista fertőzések elleni profilaxist? Azoknál a betegeknél, akiknek CD4-sejtszáma gyorsan csökken, a vírus mennyisége nő, esetleg tünetei vannak, érdemes a terápiát elkezdeni. Azoknál a betegeknél, akiknek az általános tünetek (fogyás, láz, hasmenés) mellett bőr- vagy szájüregi betegségei is vannak, a CD4-számtól és vírusmennyiségtől függetlenül kell elkezdeni az antiretrovirális kezelést.

A HIV-fertőzöttekkel való kapcsolat egyik fontos eleme a titoktartás, ami nem is olyan egyszerű, ha a páciens családja és baráti köre nem ismeri az érintett diagnózisát vagy szexuális érdeklődését, vagy a munkahely érdeklődik a betegszabadság okáról. A három-hathavonkénti rendszerességgel történő kontrollok alkalmával a rutinvizsgálat (súlymérés, bőrfelület és szájüreg áttekintése, vérkép, vírusmennyiség mérése, CD4-sejtszám meghatározása stb.) mellett folyamatos, életmódra vonatkozó tanácsadást és pszichológiai támogatást is igényelnek a betegek.

A cikk az ABC könyvek sorozat AIDS című kötetének ötödik kiadásához készült (a harmadik kiadás magyar nyelvű változata 1995-ben jelent mg a Literatura Medica Kiadó gondozásában).

Tarján Veronika dr.

Szexológia

A férfi és női nemi szervek ábrázolása mágneses rezonancia módszerrel közösülés alatt és női szexuális izgalmi állapotban. Schultz, W. W. és mtsai (Department of Gynaecology, University Hospital Groningen, PO Box 30001, 9700 RB, Hollandia): Br. Med. J., 1999, *319*, 1596-1600.

A szerzők mágneses rezonancia készülékkel ábrázolták az ember közösülésének anatómiáját és élettanát. 13 aktust tanulmányoztak 8 páron (3 párral kétszer) és három egyedül állót vizsgáltak. A vizsgálati alanyok 18 évesnél idősebbek voltak ép méhhel és petefészkekkel. A testtömegük kicsi vagy átlagos volt (a vizsgálótubus

belső átmérője 50 cm volt). A gyors mágneses rezonancia készülék 14 másodperc alatt 14 jó minőségű képet adott. Az első kép a háton fekvő nőt ábrázolta. A 2. képen a férfi szemben a partnerrel elkezdte a közösülést. Később felkérték a nőt, stimulálja csiklóját kézzel, és jelezze az orgazmus előtti stádiumot. Akkor az autostimulációt abbahagyatták, és elkészítették a 3. képet. A képi ábrázolás után a nő újra kezdte a stimulációt, hogy orgazmusba jusson. Húsz perccel az orgazmus után készítették a 4. ábrázolást.

Hat párnál részletesen sikerült a penetráció. Két pár esetében, miután a férfi 25 mg (2 tbl.) sildenafilt vett be, egy órával később a procedúrát megismételték. A teljes behatolás sikeres volt és képet tudtak készíteni. A penis hosszának 1/3-át a gyökere és 2/3-át a függő rész erectiója teszi ki. A hímvessző függő része erectio alkalmával felfelé irányul, és a gyökérrel mintegy 120°-os szöget zár be, majdnem párhuzamosan a nő gerincoszlopával. Komplett penetrációnál a hímvessző a hüvely mellső vagy hátsó boltozatát tölti ki. A nő szeméremcsontja 4 cm-rel feljebb van cranialisan, mint a férfié. A méh 2,4 cm-rel emelkedik. A hímvessző a behatoláskor feszíti a mellső hüvelyfalat, a méh emelkedik. Az orgazmus előtti fázisban a mellső hüvelyfal 1 cm-rel hosszabbodik. Közösülés nélküli nemi izgalom esetén a méh helyzete alig változik.

A férfiak szexuális teljesítményével több probléma volt, mint a nőkével. Az ábrázolás mutatta az átlagos hímvessző normális méretét erectioban (a gyökér plusz a függő rész): 22 cm.

A szerzők említik, hogy az emberi nemi szervek egymásra hatásának tudományos vizsgálata a közösülés folyamán és ejaculatio után a nő orgazmusával vagy anélkül mindig nehéz etikai, technikai és szociális problémák miatt. A képek adalékkal szolgáltak anatómiai ismereteinkhez. A tudománytalan és más nem helytálló reakciókkal szemben a szerzők mégis elvégezték a vizsgálatokat, sőt a szerzőnő vizsgálati alanyként is szerepelt „honi soit, qui mal pense".

Jakobovits Antal dr.

Kenyai asszonycsoport kis győzelme a női circumcisióval szemben. Baleta, A. (cím nincs): (Lancet, 2001, *357*, 371.

A Kenyai Családtervezési Társaság megerősítette azt az újsághírt, hogy két héttel korábban 9 lányt kontár circumcisio következtében kialakult erős vérzés miatt szállítottak kórházba. Az utóbbi hónapban két kenyai lány bíróság elé juttatta az apát, mert erőszakolták a circumcisiót. Kenyában a circumcisiót széles körben gyakorolják a felnőttkorba lépés avatási eseményeként. A bíróság tudomásul vette, hogy több nemzetközi egyezmény a lányok circumcisióját „női nemi szervi csonkításnak" tekinti és az emberi jog megsértésének ítéli.

A férfiak a csonkítás gyakorlatának legfőbb támogatói, és előnyben részesítik a circumcisión átesett nőket. A Családtervezési Társaság felismerve a felnőtté válás fontosságát, hangsúlyozza a szimbolikus ceremóniát a nemi szervek csonkítása nélkül. A Családtervezési társaság egyik tagja közölte a The Lancettel, hogy titok övezi a női circumcisiót, ezért a közlemények nem sokat foglalkoznak vele. A műveletet tradicionális paramedikális „sebészek" végzik titokban 500 kenyai shillingért (kb. 7,5 amerikai dollárért). A program eredményeként az utóbbi 5 évben 13%-os csökkenés következett be a női circumcisiók terén, ami szerinte szignifikáns.

Jakobovits Antal dr.

A női circumcisio. Brisson, P. és mtsai (Schenectady Surgical Care Associates, 634 McClellan St. Suite 202, Schenectady, NY 12304, USA): J. Pediatr. Surg., 2001, *36*, 1068-1069.

A 16 éves néger lány fájdalmas menstruációk miatt jelentkezett vizsgálatra. Kiderült, hogy felismerhető csiklója nincs, a nagyajkak összenőttek és csupán egy cm tágasságú nyílás maradt szabadon, amelyen keresztül ürült a vizelet és a menstruációs vér. Deinfibulatio után az összenőtt nagyajkakat szétválasztották és a fájdalmas menses megszűnt. A mély szociális feltárás során derült ki, hogy a lány anyja elintézte lányának csonkítását Afrikában, amit ott egy „szakember" végzett.

A szerzők beszámolnak arról, hogy a női nemi szervek csonkítását 26 afrikai országban gyakorolják. Rendszerint 4–10 éves lányokon, néha újszülötteken vagy férjhez menés előtt végzik, tekintet nélkül a sterilitásra, érzéstelenítés nélkül. Százmillióra becsülhető az ilyen módon csonkított nők száma és 4–5 millióra tehető az évenként végzett ilyen beavatkozások száma Afrikában, a Közép-Kelet és Ázsia kis közösségeiben. Négy fő csonkítási csoport van: 1. clitoridectomia, 2. clitoridectomia és a nagyajkak részleges kimetszése, 3. részleges infibulatio és 4. a clitoris és a kisajkak eltávolítása, teljes infibulatio, takarva a húgycsövet és a hüvelymenetet. A fenti betegnél a 4. típusú csonkítást végezték. A női nemi szervek csonkítását a 28 országból 15-ben betiltották, így 6 európai országban is. 1993-tól az Egyesült Államokban is büntetendő cselekmény. 1999-ben egy afrikai lánynak, aki elmenekült a házasság előtti csonkítás elől, ilyen alapon menedékjogot adtak.

[Ref.: Egy közelmúltban referált közleménnyel kapcsolatban megjegyeztem, hogy egy etiópiai orvosnő véleménye szerint ez egy hasznos beavatkozás, amely véd a paráznaságtól. A fentihez hasonló „circumcisio" nyilván elejét veszi a paráználkodás gondolatának is.]

Jakobovits Antal dr.

Szülészet-nőgyógyászat

Óv-e az antenatalis magnéziumkezelés a necrotizáló enterocolitissel szemben? Spong, C. Y. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Georgetown University Medical Center, Bethesda, MD, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, *180*, S106.

A szerzők 226 az intenzív újszülöttosztályon kezelt beteget tanulmányoztak. Magnézium-szulfátot 107 anya kapott a szülés előtt, 119 nem kapott. A terhességi korok átlaga szüléskor 29,6 ± 3,2 hét vs. 31,4 ± 4,0 hét, a születési súlyoké pedig 1354 g vs. 1663 g, a praeeclampsia gyakorisága 14% vs. 4% és a koraszülésé 73% vs. 91%. A császármetszés gyakoriság 72% vs. 24%. A fiú újszülöttek gyakorisága mindkét csoportban 51% volt. Az újszülöttek hasonló arányban betegedtek meg necrotizáló enterocolitisben: a magnéziumot kapottak közül 3/107, a nem kapottak közül 1/119.

A szerzők konklúziója, hogy az antepartalisan adott magnéziumszulfát nem befolyásolja az újszülöttek necrotizáló enterocolitisének előfordulását.

Jakobovits Antal dr.

Az arteria uterina Doppler-vizsgálat során észlelt véráramlási sebesség hullámformái incisurájának klinikai jelentősége a lepény elhelyezkedésével összefüggésben. Park Y. W. és mtsai (Department

of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University, Szöul, Korea): Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, *180*, S116.

A szerzők 104 terhest vizsgáltak, akik gestatiója betöltötte a 26 hetet és a méhartériában a véráramlási sebesség hullámformáiban korai diastolés incisurát találtak. A lepénylokalizációt dinamikus ultrahanggal határozták meg: centrális, lateralis jelöléssel. Az egyoldali diastolés incisurát 3 csoportba osztották a lepény helyétől függően: ipsilateralis a lepény oldalán, ellenkező oldali a lepénnyel szemben és medialis centrális lepény esetén.

A kétoldali incisura (n = 46) rosszabb perinatalis kimenetellel társult, mint az egyoldaliak (n = 58). Az unilateralisok csoportjai (azonos oldal n = 8, medialis n = 11 és ellenkező oldali n = 39) nem mutattak különbséget a perinatalis kimenetelben. A bilateralis incisurák esetén a kontralateralis S/D hányados nagyobb volt, mint az azonos oldali.

Konklúzió: a kétoldali incisura rosszabb terhességi kimenetellel társul, mint az egyoldali. A terhességi kimenetel egyoldali incisura esetén hasonló, tekintet nélkül a lepény fekvésére.

Jakobovits Antal dr.

Terápiás kérdések

A súlyos pulmonalis hypertonia prosztaciklin- és iloprostterápiája. Matthes. J., Mathen F., Herzig, S. Wayermann, K. (Inst. für Pharmakologie der Univ. zu Köln, Klinik III für Innere Medizin der Univ. zu Köln, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 631-637.

A pulmonalis artériás hypertonia oka rendszerint cardialis v. szisztémás alapbetegség (sec. pulm. hypertonia, SPH), szemben a primer formával (PHP), aminek az eredete többnyire ismeretlen. Ha kiváltó oka ismert, akkor az eredeti betegség terápiája természetesen primer, míg SPH-ban (például szisztémás sclerosis) csak bizonyos feltételek között lehetséges, elsősorban a pulmonalis érpálya rezisztenciájának leküzdésében. Terápiájában NO-lélegeztetés, kalciumcsatorna-blokkolók viszonylag hatékonyak, bár előbbinek a mellékhatása miatt adása szűkre szabott. Jóllehet a prosztaciklin (PGI_2) és származékainak (iloprost) klinikai effektusa igazolt, mindeddig nem derült ki, hogy az inhalatív vagy intravénás terápia az előnyösebb, figyelembe véve a szövődményeket és a mellékhatásokat is.

A szerzők az ezzel a témával foglalkozó közlemények és tanulmányok ismeretében igyekeznek állást foglalni. A Medline–Recherche segítségével áttekintették az 1982–2000 között publikált közleményeket, megpróbálva belőlük a következtetéseket levonni.

A PGI_2 és az iloprost hemodinamikai hatása azonosnak tekinthető, jóllehet utóbbi felezési ideje hosszabb (bi- és trifázisos elimináció), lehetővé téve hosszabb időközökben történő inhalálását. Az ambuláns betegek terápiáját megkönnyíti, hogy PGI_2-vel szemben az iloprost fényre nem érzékeny, szobahőmérsékleten tárolható. A közleményben a prosztaciklin alatt prosztaglandin I_2-t (PGI_2) értenek.

Összesen 17 vizsgálat eredményeinek elemzéséről van szó, ahol a terápia legkevesebb hat hétig tartott, kitérve az állóképességre, a betegek élettartamára, a hemodinamikára. A betegek a konvencionális terápiával szemben refrakter súlyos pulmonalis hypertoniában szenvedtek; a nyugalmi pulmonalis artériás nyomás az 50 Hgmm-t, a jobb pitvari pedig a 10 Hgmm-t meghaladta. Klinikai stádium NYHA III–IV.

Rövid vizsgálatokban elsősorban PPH-ban szenvedő betegeket vizsgáltak, hosszú távú infúziós kezelésben primer és szekunder forma azonos arányban fordult elő, az esetek többségében szisztémás scleroderma formájában.

Az infúziót állandó katéterrel biztosították a v. subclaviában vagy a v. jugularisban rögzítve, a gyógyszert pedig hordozható pumpával folyamatosan infundálták. A hosszú inhalatív terápiában egy-egy fázis időtartama 15 perc volt, 3–4 órás szünetekkel. Az infúziós formában a napi adag viszonylag magas, 70 µg/kg, az inhalatív formában lényegesen alacsonyabb: 1–3 µg/kg. Tachyphylaxia csak iv. kezeléskor volt észlelhető. Ahogy azt 1984-ben közölték, primer pulmonalis hypertoniában a pulmonalis hemodinamikának és a gázcserének prognosztikus értéke van, ilyképpen az artériás oxigéntelítettség, a pulmonalis rezisztencia, a pulmonalis középnyomás a beteg prognózisával korrelál. Az eredményeket táblázatokban demonstrálják.

Rövid infúzió alatt a pulmonalis artériás középnyomás (PAP) átlagosan 10%-kal csökkent. Primer és szekunder formában a különbség minimális volt. PGI_2-t iloprosttal összehasonlítva a hatás nem volt ilyen kifejezett, sőt akadt olyan vizsgálat is, ahol nem volt különbség a kettő között. PPH-ban ez a hatás 28%-kal kisebb, mint SPH-ban, ahol a csökkenés 38%. Az inhalatív terápia a primer pulmonalis hypertonia csökkentésében hatékonyabb, mint az iv. kezelés, és az artériás oxigéntelítettség is erősebben emelkedik. A szisztémás artériás középnyomás az infúzió alatt jelentősen csökken, inhalálás során csak marginálisan változik. A két szer hatékonysága között viszont nincs lényeges különbség.

Folyamatos kezelés alkalmával a hemodinamika javulása huzamos, ami folyamatos infúzió során kifejezettebb, mint inhalálás esetében. A fizikai állóképesség az összes közlemények értékelése alapján lényegesen növekedett, sőt a pulmonalis hypertonia klinikai súlyossága is csökkent, viszont a betegek életkilátásai PPH-ban jobbak. Az inhalatív terápia adatai SPH-ban jelenleg elégtelenek következtetések levonására.

Szövődmények és mellékhatások gyakorlatilag csak iv. infúzió alkalmával jönnek létre, melyek néha nagyon súlyosak, hiszen akadt olyan közlemény is, ahol halálesetről tudósítanak (annak tulajdonították, hogy a beteg az infúziót megszakította). Előfordult továbbá sepsis, vérzések, pneumothorax, thromboembolia, tüdőödema, ascites, lokális infekció, sőt halálos asystolia is.

A terápia drága, egy éves inhalatív terápia költsége 130 000 DM, az intravénásé ennek kétszerese.

Tulajdonképpen mindkét szer hatása pozitívnak tekinthető, ha intravénás infúzióban hosszú ideig adják. Az inhalatív kezelés hosszú távú eredményei viszont még nem jogosítanak arra, hogy egyértelmű következtetéseket vonjanak le belőlük, mert az iloprosttal végzett két vizsgálat elégtelen. További kontrollált vizsgálatokra lesz szükség homogén beteganyagon, a fontos hemodinamikai paramétereken kívül lényeges, hogy hogyan befolyásolják a pulmonalis oxigéntranszfer paramétereit ($TLCO_2$, $AaDO_2$ stb.).

Bán András dr.

Toxikológia

Ez valóban elbutulás? Visvanathan, R. (Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, Ausztrália): Lancet, 2001, *357*, 684.

A 66 éves cukorbeteg és psoriasisos férfi 2 év alatt 40 kg-ot fogyott, ízületeiben és sokszor hasában is fájdalmat

érez, obstipál. Járása ataxiás, lábai zsibbadnak. Családjától és a környezetétől elkülönül, ingerlékeny, időnként téveseszméi vannak. Gyors döntéshozásra képtelen. A közelmúltra csak korlátozottan emlékszik. Vizsgálatkor zavartan viselkedik.

Hasi panaszait több helyen vizsgálták eredmény nélkül (colonoscopia, felső endoszkópia, CT, báriumos röntgenvizsgálat). A dementia okát a koponya-CT és a pajzsmirigy-funkciós vizsgálatok sem derítették ki. Infekciót nem észleltek. Mikrocitás anaemiája miatt transzfúziót kapott.

Egy hónapig feküdt kórházban. A vérkenet vörösvértestjeiben basophil szemcséket láttak. Ekkor az arthralgia, ingerlékenység, zsibbadás, fáradtság, hasfájás, encephalopathia, a neuropszichiátriai tünetek, a fogyás és az anaemia együttese felvetette az ólommérgezés gyanúját. Szérumában igen magas ólomszintet (4,75 µmol/l) észleltek.

19 napos kelátképzővel (acidum dimercaptosuccinicum) való kezelés után a tünetek sokat javultak, az ólomszint 1,65 µmol/l-re csökkent. Másfél év múlva panaszmentes volt. A szérum ólomkoncentrációja 1,13 µmol/l volt. Az ólommérgezés a házilag készített bor tárolására használt, lepattogzott zománcú edény okozta.

Végzetes lehet, ha a dementia reverzíbilis oka kiderítetlen marad: pajzsmirigydysfunctio, vitaminhiány, infekció, hypoxia, hydrocephalus, krónikus subduralis haematoma és depresszió. Ólommal szennyezett bor fogyasztása már régtől ismert. A 18 és 19. században például köszvényepidémiákat okozott a brit és a római birodalom felső osztályaiban. Az ólom a csontokból kiszorítja a Ca-t és annak helyére lép. Felezési ideje a vérben 35, a lágyrészekben 50 nap, a csontban 20–30 év.

Kollár Lajos dr.

Tüdőgyógyászat

Leukotriénantagonista tünetes, súlyos asthmásoknak: random, placebokontrollált, kettős vak próba. Robinson, D. S. és mtsai (Imperial College School of Medicine, London, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 2007.

Az eddigi tapasztalatok szerint jó szer a leukotriénantagonista, csökkenti az eosinophil infiltratiót, tágítja a hörgőt és javítja a légzésfunkciós értékeket is, más úton, mint a többi szer. Egyetlen tanulmány szól eddig a súlyos, sokféle szerrel kezelt asthmásokon a leukotriénantagonista *(zafirlucast)* nagy adagjának additív hatásáról.

Egy év alatt 110, 18 évesnél idősebb személyt toboroztak a Royal Brompton and Harefield NHS által ellátott betegekből, akik folytonos tüneteik miatt inhalált szteroidot (mindenki), per os szteroidot, tartós hatású és/vagy rövid hatású béta$_2$-receptor antagonista szert és/vagy teofillint szedtek. Átlagos FEV_1-ük 60%, peak flow értékük 64% volt.

A random két csoport egyike előbb 2 hétig placebót, majd egyszeri napi 10 mg *montelucastot* kapott, a másik csoport fordított sorrendben kapta, két hét után váltottak. 50, illetve 41 beteg teljesítette a 4 hetes kezelési szakaszt, és megfelelő tünet- és peak flow naplót vezetett. A 9 kimaradás nem vezethető vissza a gyógyszer mellékhatására.

A 0–3 skálájú tünetnapló (köhögés, mellkasi szorítás, zihálás, köpetmennyiség, légszomj, éjszakai tünetek), a „szükség esetén" beszívott albuterol vagy terbutalin, valamint az esti és reggeli PEF-érték 3, illetve 7 napos kiértékelése alapján a *montelucast* szedésének nem volt semmilyen hatása a placebóval szemben.

A betegek típusosan a szakellátás beteganyagát képviselik: középsúlyos és súlyos asthmások voltak. A gyógyszer adagja az ajánlottnak felelt meg, kérdéses, hogy nagyobb adag okozna-e észlelhető hatást. Eddigi tapasztalatok az enyhe betegségben szenvedőkben, aszpirin-asthmásokban, bizonyos genetikus polimorfizmusokban, terhelés kiváltotta asthma megelőzésében is szubpopulációkra vonatkoztak.

[Ref.: Sajnálatos, hogy a patofiziológiai ismeretekben alapuló, évtizedes kutatómunka e téren még nem hozott átütő eredményt.]

Apor Péter dr.

Szaporodnak-e a zihálásos kisgyermekkori betegségek? Kuehni, C. E. és mtsai (Univ. of Leichester, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 1821.

A zihálás (wheezing: nyitott száj mellett húzó légzés, sípolás, „zsizsikelés") több kórtani entitás tünete lehet, nem mindig a klasszikus asthma jele. Az 1–5 éves korú nem atópiás gyermekek vírusinfekciói átmeneti zihálással járhatnak. Tartós zihálás lehet atópiás és nem atópiás egyénekben, az asthmára leginkább jellemző a későbbi életkorban, az atópiával együtt járó zihálás. Egyesek a megmegújuló köhögést is zihálásnak nevezik, másik lehetőség a konfúzióra az, hogy asthmának tekintenek minden zihálást.

Emiatt 1990-ben 1650 és 1998-ban 2600 kérdőívet küldtek Leichestershire kisgyermek-populációja szüleinek, melyben kilenc kulcskérdéssel – ezeket ismerteti a cikk – kérdezte a zihálás előfordulására, orvosi ellátásra, diagnózisra, kórházi kezelésre. A magas (84 és 86%-os) válaszolás birtokában bizton állíthatják, hogy 1990 és 1998 között a zihálással járó kisgyermekkori megbetegedések gyakorisága csaknem megduplázódott (16-ról 29%-ra nőtt), ezen belül valamennyi zihálási forma gyakoribb lett, az asthma diagnózisa 11-ről 19%-ra, a klasszikus asthma 6-ról 10%-ra nőtt. Nem terminológiai változás, nem a gondosabb odafigyelés a gyakoribb észlelés magyarázata. Ugyanekkor más források szerint a súlyos asthma ritkábbá válik – remélhetően a jobb kezelés eredményeképpen.

[Ref.: A kórházi gyakorlatunk az utolsó mondat állítását erősíti: alig fordul elő az igen nehezen kontrollálható gyakori tünetes asthmás, viszont gyakoribb a tünetmentes, de jelentős obstrukció a tizenhuszonévesek között, akikben igen nehéz a légzésfunkciós mutatók tartós normalizálása.]

Apor Péter dr.

Véralvadás, thrombosis

Az arteria carotis interna kiterjedt thrombusának lysise, glikoprotein IIb/IIIa-receptorantagonistával. Calais, P., Böck, K., Herrlinger, J. D. és mtsai (Med. Klinik des Krankenhauses Rendsburg, Abt. für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Kreiskrankenhauses Rendsburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr, 2001, *126*, 680-683.

Klinikai tapasztalatok és régebbi vizsgálatok szerint a glikoprotein IIb/IIIa-receptor-antagonisták képesek rupturált coronariaplakkokon az appositiós thrombusnövekedését csökkenteni, sőt fel is tudják oldani. Az abciximab – egér monoklonális antitest – specifikusan hat a thrombocyták IIb/IIIa-glikoprotein-receptoraira és hatékonynak bizonyult akut cerebralis inzultusok terápiájában. A közleményben egy olyan beteg kórtörténetét ismertetik, akinél a bal carotis interna (CI) appositiós thrombusát sikerült tirofibannal feloldani.

A férfi jó általános állapotban került az intézetbe két órával korábban kialakult általános gyengeség, jobb oldali érzés- és beszédzavar miatt. Ezt megelőzően alkoholelvonó kúra során kezelték epilepsziás görcs és commotio cerebri miatt. Napi 40 cigarettát szív. Viszonylag jó általános állapotban van, jobb testfele hypaesthesiás. A jobb karon III. fokú, a jobb lábon IV. fokú paresis észlelhető. Az a. carotisok mindkét oldalon tapinthatók, de a jobb oldalin kisfokú áramlási zörej hallható. Enyhe fokú motoros aphasiát találtak beszédzavarral együtt. Vérnyomása mindkét karon 160/90 Hgmm, a végtagok artériái tapinthatók. Statusa ettől eltekintve negatív. Laboratóriumi paraméterei közül a húgysav-koncentráció kissé emelkedett; összkoleszterin 236 mg/dl, HDL- és LDL-koleszterin 42 mg/dl, ill. 156 mg/dl. A többi vizsgálat, ideszámítva a vérképet, normális paramétereket eredményezett.

Felvétele után CT-vizsgálatra került sor, melynek során enyhe fokú subcorticalis arterioscleroticus encephalopathia derült ki. Színkódolt duplex ultrahangvizsgálat derítette ki a bal a. carotis internaban a filiformis stenosist a bifurcatióban ülő elmeszesedett plakkon, echoszegény struktúrával. Angiográfiát végezve derült ki pontosan a bal ACI filiformis stenosisa, kifejezett appositiós nagy thrombussal együtt, ami az agyalapig terjedt. Jobb oldalon 60–70%-os stenosis látszott a ACI kezdeti szakaszán.

A terápiát 100 mg/d acetilszalicilsavval és iv. heparinnal kezdték el. Mivel műtétet nem végezhettek, a thrombus növekedésének megakadályozására kezdték el a lysist tirofibannal, amit instabil anginában is alkalmaznak. A kezdeti adag 0,4 µg/kg/min 30 percen keresztül, a későbbi fenntartó dózis pedig 0,1 µg/kg/min 98 órán át. Az aszpirinadagot 300 mg-ra emelték, a heparinizálást pedig PTT-kontroll mellett folytatták. Két nap múlva végzett Doppler-ultrahangvizsgálat során a stenosis változatlan maradt, de újabb angiográfia igazolta, hogy az appositiós thrombus teljesen feloldódott. A jobb oldali stenosis nem változott, ezért később thrombendarteriectomiára került sor.

A lysisterápia egyik jelentős rizikója cerebralis ischaemiában az agyvérzés. Ennek ellenére döntöttek a lysis mellett. A tirofiban, egy nem peptid GP IIb/IIIa-receptor-antagonista a thrombocyta felszínén. Ha a thrombocytákhoz kötődik, kompetitív módon gátolja a vérlemezkék aggregatióját. Vérzésen kívül thromboemboliás komplikációkkal is számolni kell, amit a kezelt betegben nem tapasztaltak. Abciximab egyébként akut apoplexiában is bevetésre kerül, és kiterjedt cerebralis ischaemiákban sem észleltek intracerebralis vérzést, ami arra utal, hogy ez a rizikó minimális. Hogy valójában optimális terápiáról van szó, arra újabb vizsgálatok adnak a jövőben választ.

Bán András dr.

A családi anamnézis jelentősége a vénás thromboembolia szempontjából veszélyeztetett, fogamzásgátlót szedő nők kiválasztásában: megfigyelő vizsgálat. Cosmi, B., Legnani, C., Bernardi, F. és mtsai (Cardiovasc. Dept. Division of Angiology, Unita Ricerca Clinica sulla Trombofilia „M. Gonelli", Univ. Hosp., S. Orsola-Malpighi, 40138 Bologna, Olaszország): BMJ, 2001, *322*, 1024-1025.

A leggyakoribb öröklődő thrombophiliás defektus a Leiden-faktor és a protrombin gén G20210A mutációja szinergetikusan hat az orális fogamzásgátlókat szedő nőkben, fokozza a vénás thromboembolia (VTE) kockázatát. Fontos lenne az ilyen nők kiválasztása, még mielőtt a fogamzásgátlók szedését elkezdenék. Az általános szűrés költsége, Leiden-faktorra 8000 nő szűrővizsgálatát kellene elvégezni ahhoz, hogy 400 mutációt kimutassunk, és így egyetlen VTE-t megelőzzünk. Ezért a szelektív szűrés jelentőségét tanulmányozták olyan nőkben, akiknek családi anamnézisében VTE szerepel.

Nőgyógyászok választották ki azokat a nőket, akiket orális fogamzásgátlók szedésére alkalmasnak találtak, és kórelőzményükben nem volt VTE. Ők a szűrővizsgálat előtt egy speciális, a saját, és a családi anamnézisre vonatkozó kérdőívet töltöttek ki. Első- és másodfokú kapcsolatokat különböztettek meg. Az első fokozatba a szülők és testvérek, a második fokozatba a nagyszülők, nagybácsik és nagynénik, továbbá az unokatestvérek tartoztak. Pozitívnak ítélték a családi anamnézist, ha akár az első-, akár a másodfokú rokonokban VTE fordult elő.

324 olyan nőt (átlagos életkoruk 34 év) vizsgáltak, akiknek *saját* anamnézisében – a kérdőív szerint – nem szerepelt VTE.

Közülük 34-nek volt a *családi* anamnézise *pozitív* (10%, 95%-os konfidenciaintervallum, 7–14%). Közülük 2-nek volt heterozygota Leiden-faktora, 1-nek pedig protein S hiánya. 290 nőnek *negatív* volt a *családi* anamnézise. Közülük 16-nak volt thrombophiliás defektusa (6%, 3–8%), mégpedig 8-nak heterozygota Leiden-faktora, 8-nak pedig heterozygota 20210A mutációja.

Összesen tehát 19 nőben mutattak ki thrombophiliás eltérést, de közülük csak 3-nak volt pozitív a családi anamnézise.

A thrombophiliás nők aránya hasonló volt a pozitív és negatív családi anamnézisű nők között, ha az első- és másodfokú kapcsolatot *együtt* vették figyelembe (9%, 3/34 – 5%, 16/290 p = 0,44), valamint akkor is, ha *csak az elsőfokú* kapcsolatot értékelték (8%, 2/26 – 6%, 17/298 p = 0,68).

Eredményeik arra utalnak, hogy a családi anamnézisben szereplő VTE *nem elég* szelektív *mutató* ahhoz, hogy a leggyakoribb thrombophiliás defektusokat hordozó nőket azonosítani tudjuk, még mielőtt az oralis fogamzásgátló tabletták szedését elkezdenék.

Sándor Tamás dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket** elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe. A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

Aventis Pharma

Aventis



Szívhez szól...

Corvaton®

tabletta
forte tabletta
retard tabletta
injekció

- *nem alakul ki nitráttolerancia*
- *24 órán át biztos antianginás védelmet nyújt*
- *fejfájás ritkábban fordul elő, mint organikus nitrátkészítmények adása esetén*
- *a társadalombiztosítási támogatás mértéke 90%*

Kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást! (OGYI 3652/41/97.)

Aventis Pharma Kft. 1026 Budapest, Lajos u. 48-66. Telefon: 250-9220 Fax: 250-9225

BESZÁMOLÓK

Európai „fehér könyv" az epilepsziáról

Az epilepszia 40 millió embert érint, de közülük legalább 32 millióan nem kapnak kezelést. Szeretjük azt hinni, hogy a kezeletlen epilepsziások a legszegényebb országok polgárai, de ez csak részben igaz. A „treatment gap" Európában is kb. 40 százalék, holott a betegek 70 százaléka viszonylag olcsó gyógyszerekkel is teljesen rohammentesíthető. További 10 százalék speciális gondozási körülményeket és gyakran drága, harmadik generációs szereket igényel, a fennmaradó 20 százalék egy része műtéttel még mindig rohammentes lehet. A kezeletlen betegek nagy számát nem a szegénység, hanem az információhiány okozza.

Ennek tükrében valóban indokolt volt, hogy a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga a Nemzetközi Epilepszia Irodával (a betegek nemzetközi szervezete) együttműködve sikeresen lobbizott az Egészségügyi Világszervezetnél, és 1998-ban a három szervezet közösen indította el az „out of the shadows" kampányt.

A világméretű kampány elsősorban a fejlődő országok kormányait igyekszik meggyőzni arról, hogy a népesség egy százalékának epilepszia okozta szenvedése szükségtelen, és személyenként és évenként mintegy 10 USA dollárnak megfelelő összeggel megszüntethető lenne. A kampány olyan programok támogatására törekszik, amelyek a kampány végeztével is fenntarthatóak. Így indultak el modell programok Afrikában és legújabban Kínában.

A fejlődő országokban elindított kampánnyal párhuzamosan 1998 októberében Heidelbergben mintegy 100 európai professzionális és civil szervezet vezetői, az Egészségügyi Világszervezet képviselői és különböző kormányok és egyetemek képviselői egyhangúan elfogadták az európai epilepsziadeklarációt. A deklaráció sürgette a különböző európai kormányokat és egészségügyi szolgáltatókat, hogy csatlakozzanak a kampány céljaihoz, és javítsanak a 6 millió európai epilepsziás helyzetén. Segítsék elő az epilepszia körüli előítéletek és a munkahelyi diszkriminációk megszüntetését, támogassák az epilepsziásokat betegségük megértésében és a megfelelő kezeléshez jutásban. Javítsák az egészségügyi személyzet és a professzionális segítők informáltságát, biztosítsák a diagnózishoz és gyógykezeléshez szükséges felszereléseket és a gyógyszerek teljes skáláját, bátorítsák az epilepsziákkal kapcsolatos kutatásokat, stb. Az epilepszia „fehér könyvének" létrehozásáról is ekkor született döntés, amit ez év március 22-én Brüsszelben, az Európa Parlamentben be is mutattak.

A „fehér könyv" tömören és érthetően összefoglalja az epilepsziákkal kapcsolatos legkorszerűbb ismereteket, standardokat és ajánlásokat az orvosok számára, egyben konkrét akciókra hívja fel az európai kormányokat, kormányok közötti szervezeteket és intézményeket:

1. Javítsák a társadalom epilepsziákról való informáltságát, és csökkentsék a betegek stigmatizációját.

2. Nyújtsanak törvényes védelmet az epilepsziával élők munkahelyi megkülönböztetései ellen, és biztosítsanak egyenlő munkalehetőségeket számukra, ezáltal is csökkentve az állapot szociális és gazdasági következményeit.

3. Növeljék meg az epilepsziakutatásokra szánt erőforrásokat az epilepsziák diagnosztikai és kezelési lehetőségeinek javítására.

Nem nehéz megjósolni, hogy a kampány és a „fehér könyv" eléri célját, és valóban hozzájárul a hiányos ismeretek, a szkepszis és az előítéletek homályának eloszlatásához, a döntéshozók meggyőzéséhez. A magyar fordítás már készül, nemsokára megjelenik. Nagyon várjuk.

Eisler Olga dr.

HÍREK

A **Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum** (DEOEC) **Tudományos Bizottsága a Debreceni Akadémiai Bizottság** (DAB) **Orvosi és Biológiai Szakbizottsága** a **DEOEC Fül-Orr-Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika** közreműködésével *2001. december 11-én, kedden, 18:00 órakor* a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49.) *tudományos ülést* rendez.

Program

Dr. Sziklai István:
Cochlearis és agytörzsi implantáció

Dr. Tóth Ágnes, Dr. Mikecz Pál, Dr. Emri Miklós, Dr. Szilvássy Judit, Dr. Trón Lajos:
Agytörzsi implantált beteg hallásának PET scan vizsgálata

Dr. Tóth Tímea:
A nagyothallás szűrése molekulás biológiai módszerekkel

Dr. Tóth László:
Új mikrosebészeti módszerek

Dr. Jókay István, Dr. Szekanecz Éva:
Teljes gégeexstirpation átesett betegek beszédrehabilitációja Provox-protézissel

Dr. Tóth Andrea, Dr. Szűcs Attila:
A gége reinnervációja

Meghívó

a **Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Tudományos Bizottsága** által rendezett *tudományos ülésre*
Időpont: *2001. december 11. 14 óra*
Helyszín: Szent István Kórház kultúrterme
Program

– *Dr. Molnár Tibor, Dr. Horváth László:*
Polytraumát követő súlyos multiorgan failure (MOF) gyógyult esete

– *Dr. Horváth Tamás, Dr. Pessuth András:*
Egy subtrochanter combcsonttörés ellátása kapcsán szerzett tapasztalatok

– *Dr. Alföldi László, Dr. Pingitzer Károly, Dr. Szabó Ferenc:*
A thoraco – lumbalis gerinc stabilizációs műtétei osztályunkon

– *Dr. Szabó Ferenc, Dr. Pingitzer Károly, Dr. Alföldi László, Dr. Molnár Tibor, Horváth László:*
Súlyos craniocerebralis sérült ellátása osztályunk gyakorlatában, különös tekintettel a lumbalis liquordrainage alkalmazására. Esetismertetés

---

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) *2001. december havi* következő programját *december 10-én* tartja.

ifj. dr. Gergely Péter: Újabb eredmények az SLE kutatásban – Amerikai tanulmányút tapasztalatai

dr. Nemere Gyula: Úti beszámoló: Amerikai Urológiai kongresszus (2001. jún.)

A tudományos üléseket továbbra is *14:30 órai* kezdettel tartjuk a Lukács klubban.
Megjelenésükre feltétlenül számítunk!

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

Békés megyében *városi háziorvosi praxis-jog* – területi ellátási kötelezettség, központi ügyelet, szolgálati lakás – kedvező feltételekkel *eladó*. (Foglalkozás-egészségügyi szakellátási lehetőség.)
Érdeklődés: 06-30/219-8184

Eladó TOSHIBA SAL 20A típusú CGR *ultrahangkészülék* (kiegészítő monitorral, 7,5-ös transducerrel stb; képkimerevítő funkciós).
Érdeklődés: 06-30/219-8184

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

1. A **Keszthely Városi Kórház** állást hirdet a *Központi Anaesthesiologiai és Intenzív Betegellátó Osztályára szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés: kiemelt, az állás vállalkozási formában is ellátható, azonnal betölthető, lakás megbeszélés tárgyát képezi.
Érdeklődni: *dr. Szép László* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/2003
2. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Sebészeti Osztályára*
– *sebész,*
– *traumatológus szakorvos vagy*
– *szakvizsga előtt álló* kolléga részére.
Bérezés, lakás megegyezés szerint.
Érdeklődni: *dr. Benedek György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 83/311-060/1200
3. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Gyermekosztályra*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható. Rehabilitációs és fizikoterápiás szakképzésre lehetőség van.
Érdeklődni: *dr. Károlyi György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/1600
4. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Röntgen osztályára*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.
Érdeklődni: *dr. Ifi Ferenc* osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 06/83 311-060/2400
A pályázatok benyújtása:
dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos Keszthely Városi Kórház
8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Tel.: 06/83 311-060/1100

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet pályázatot hirdet *radiológus szakorvos,* vagy szakvizsga előtt álló orvos részére. Bérezés megegyezés szerint. Önéletrajzot, képesítést igazoló iratokat, OONY és MOK tagsági igazolvány másolatát kérjük megküldeni, a GOKI 1096 Budapest, Haller u. 29. Györkös Tivadarné humánpolitikai előadónak címezve.

Angolul jól beszélő *szakápolót* keresünk, napi 8 órában, reggel 8–16 óráig, modern, jól felszerelt belvárosi belgyógyászati és foglalkozás-egészségügyi magánrendelőnkbe.
Jelentkezés az orvos igazgatónál.
Tel.: 06-20/9849-847
Önéletrajzot kérjük:
ruzsaseva@freemail.hu e-mail címre vagy a 428-8127-es faxra elküldeni.

Külföldiek vizsgálatát *angolul* vállaló *foglalkozás-egészségügyi szakorvost* keresünk, napi 6 órában, reggel 8–14 óráig, modern, jól felszerelt belvárosi magánrendelőnkbe. Belgyógyászati vagy háziorvosi szakképesítés szükséges.
Jelentkezés az orvos igazgatónál
Tel.: 06-20/9849-847.
Önéletrajzot kérjük:
ruzsaseva@freemail.hu e-mail címre vagy a 428-8127-es faxra elküldeni.

A **Danubius Szállodaüzemeltető és Szolgáltató Rt. Sárvári Önálló Egység** pályázatot hirdet *szakorvosi állás* betöltésére a négycsillagos *Thermal & Sport Hotel Bük gyógyszállodájába. Reuma-, fizioterápiás* vagy *rehabilitációs szakorvosok* jelentkezését várjuk.
Társalgási szintű német nyelvtudás szükséges. Szolgálati lakást biztosítunk.
Jelentkezéseiket levélben, részletes önéletrajzzal a megjelenést követő 30 napon belül a Sárvári Önálló Egység címére (9600 Sárvár, Rákóczi u. 5/A) kérjük eljuttatni.

Foglalkozás-egészségügyi, 1995 óta működő budapesti vállalkozás *főállású foglalkozás-egészségügyi szakorvost* keres, kiemelt jövedelemmel. Jelentkezés rövid szakmai önéletrajzzal a 337-37-49-es számon.

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Fej-Nyak, Állcsont és Rekonstrukciós Sebészet, Onkológiai Helyreállító Plasztikai Sebészet és Lézer Sebészeti Osztályra orvos* munkakör betöltésére.
Feltételek: – fül-orr-gégész, vagy
– szájsebész szakvizsga
Bérezés: megegyezés szerint
A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, bizonyítványok másolatai, erkölcsi bizonyítvány, továbbá hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.
A pályázatot az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az *Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának* kell benyújtani.

A **Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** igazgató főorvosa (1095 Budapest, Mester utca 45–49.) pályázatot hirdet *egy fő szakorvos* részére *Foglalkozás-egészségügyi szakrendelés* ellátására.
Munkahely: 1095 Budapest, Mester utca 45.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma
– üzemorvostan szakvizsga
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
Határidő: a megjelenéstől számított 30 nap
Juttatások és egyéb információk:
– bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint
– az állás azonnal betölthető
A pályázat benyújtása: *Dr. Kovács József* igazgató főorvos titkársága

---

Nem felvételes pszichiátriai rehabilitációs intézményünkbe *ügyeletes orvost* keresünk. Cím: Pszichiátriai Rehabilitációs Osztály, 1223 Budapest, Jókai M. u. 21–23.
Tel.: 226-8433. Fax: 226-4452
Érdeklődni: *dr. Zalka Zsolt* osztályvezető főorvosnál vagy *dr. Dulka Erika* osztályos orvosnál

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) járóbeteg-ellátási orvos-igazgatója pályázatot hirdet az Intézet *IV. kerületi Szakrendelő* (1043 Budapest, Görgey A. út 30.) Baleseti sebészeti szakrendelésére *1 fő baleseti sebész szakorvosi állás* betöltésére. Megbeszélés szerint lehetőség van a fekvőbeteg osztály munkájában való részvételre.
Traumatológus szakorvos vagy *közvetlenül szakvizsga előtt* állók jelentkezését várjuk.
Bérezés: Kjt. szerint.
Jelentkezni lehet: *Dr. Zágh István* osztályvezető főorvosnál
Baleseti sebészeti osztály
1042 Budapest, Árpád út 126.
Telefon: 369-38-51

Kisteleki Egészségügyi Közhasznú Társaság ügyvezető igazgatója (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.) felvételt hirdet *fül-orr-gégész szakorvosi, tüdőgyógyász szakorvosi* és *szemész szakorvosi* állásokra, azonnali belépéssel.
Feltétel:
– orvosi diploma
– szakorvosi oklevél
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
Bérezés: megegyezés szerint
Jelentkezni lehet: *Dr. Vigh József* ügyvezető igazgatónál (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.)
Tel.: 62-259-611

Pilisvörösvár Városi Önkormányzat Szakorvosi Rendelőintézete pályázatot hirdet *1 fő gyermekneurológus* munkakör betöltésére, amely *részállásban* látható el.
Pályázat benyújtása: Rendelőintézet Igazgatója címére (2085 Pilisvörösvár, Fő út 188)

A **Szent Lázár Megyei Kórház Salgótarján** (3100 Salgótarján Füleki út 64.) főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre, szakorvosok részére:
– *Radiológia*
– *Neurológia (Stroke)*
– *Urológia*
– *Traumatológia*
Pályázati feltétel (valamennyi állásra) – szakirányú szakvizsga, ill. szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek
Illetmény és lakás megbeszélés szerint.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXVI/1. B. A leírt esetben transszudatumról van szó és a pleuralis folyadékgyülem hátterében pangásos szívelégtelenség állhat. (Exsudatum, ha a folyadékprotein/szérumprotein hányados nagyobb mint 0,5, a folyadék-LDH/szérum-LDH nagyobb mint 0,6 és a folyadék-LDH 200 E feletti.)

CXVI/2. C. A tüdő diffúziós kapacitása csökken cystás fibrosisban, tüdőembóliában és emphysemában, megnőhet intrapulmonalis vérzés esetén.

CXVI/3. C. Tüdőirradiatio + kemoterápia együtt megnöveli a postirradiatiós pneumonitis kockázatát.

CXVI/4. A. Sarcoidosisban az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) aktivitása nem diagnosztikus értékű és a prognózisra sem utal, azonban a terápiára adott válasz monitorozásában hasznos lehet.

CXVI/5. B. A Pneumococcus-pneumonia javulása idősekben 72 órán túl is elhúzódhat. A hemokultúra csak az esetek 20%-ában pozitív.

CXVI/6. D. A triciklikus antidepresszánsok nem okoznak alvási apnoét.

CXVI/7. D. Az oxigén önmagában nem toxikus, hanem a molekuláris oxigén redukciója kapcsán képződő oxigén szabad gyököknek van károsító hatása. A tüdőben tracheobronchitis, intestitialis oedema és végső soron fibrosis lehet következménye a nagy nyomású oxigén inhalatiójának.

CXVI/8. D. Pangásos szívelégtelenségben csökkenteni kell a theophyllin dózisát és (B is elfogadható).

CXVI/9. D. Wegener-granulomatosisban (ritkán előfordulhat csak a légutakra korlátozott forma), ami inkább jellemző, a tüdőben multiplex bilateralis infiltratumok észlelhetők.

CXVI/10. C. Tüdőtályog korai stádiumában tilos a resectio.

CXVII. sorozat

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

CXVII/1. A primer hyperparathyreosisra jellemző, KIVÉVE:
A. mellékpajzsmirigy-adenoma
B. vesekövesség
C. csontelváltozások
D. hyperphosphataemia
E. fősejthyperplasia

CXVII/2. A B_{12}-vitamin-szintéziséhez melyik ásványra van szükség?
A. vas
B. kobalt
C. kalcium
D. mangán
E. magnézium

CXVII/3. A tüdő laphámcarcinomára jellemző, KIVÉVE:
A. egyre gyakrabban előfordul nőkben is
B. leggyakoribb típus a bronchogen carcinoma
C. perifériás lokalizációjú a tüdőben
D. szoros kapcsolatban van a dohányzással

CXVII/4. A malignus mesothelioma melyik ipari expozícióval kapcsolatos?
A. berillium
B. szilikát
C. szénpor
D. azbeszt
E. nitrogén-dioxid

CXVII/5. Haemorrhagiás shockban fontos kompenzáló mechanizmusok, KIVÉVE:
A. tachycardia
B. vasoconstrictio
C. csökkent perifériás vascularis rezisztencia
D. folyadékabsorptio az interstitialis térből
E. angiotenzin II képződés

CXVII/6. Mivel társul a mindkét oldali arteria carotis communis átmeneti occlusiója?
A. perifériás vasodilatatio
B. a sinus carotisból származó impulzusok számának megnövekedése
C. a vénás kapacitás megnövekedése
D. arteriás vérnyomás emelkedése
E. bradycardia

CXVII/7. Melyik állapotra típusos a következő hisztológiai kép:
hyperkeratosis, parakeratosis, epidermis megvastagodása, neutrophil leukocyták összecsapzódása az epidermis felső rétegeiben?
A. basalsejt-carcinoma
B. melanoma malignum
C. laphámrák
D. pemphigus vulgaris
E. psoriasis

CXVII/8. Constrictiv pericarditis a pericardium meszesedésével jellemző
A. akut reumás lázra
B. akut staphylococcusinfekcióra
C. uraemiára
D. tuberkulózisra
E. szisztémás lupus erythematosusra

CXVII/9. Pitvarfibrillatio számos szívbetegség kísérőjelensége.
Melyik állítás érvényes?
A. Általában normálisak a P-hullámok pitvarfibrillatióban
B. A kinidin megnyújtja az effektív refrakter periódust az ingerületvezetésben, hasznos a pitvarfibrillatio kezelésében
C. A QRS-komplexusok közötti intervallum állandó marad
D. életet fenyegető állapot, és rendszerint sürgős elektromos cardioversiót igényel
E. a pulzus általában regularis

CXVII/10. Milyen kórképben találhatók a glomerulusok „wire-loop" laesiói?
A. diabetes mellitus
B. szisztémás lupus erythematosus
C. malignus hypertonia
D. hepatorenalis szindróma
E. akut tubularis necrosis

A megfejtések beküldési határideje: *2001. december 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.

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

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A magatartástudományok szerepe a nemzetközi és a hazai orvosképzésben: helyzetkép és lehetőségek
Kopp Mária dr., Pikó Bettina dr.

Immunthrombocytopeniás purpura (ITP)
Udvardy Miklós dr.

Angiotensinkonvertáló enzim inhibitorok okozta Quincke-oedema
Erős Nóra dr., Károlyi Zsuzsánna dr., Kozma Laura dr.

A perisinusoidalis (Ito)- sejtek szerepe a hepatocellularis carcinoma kórlefolyásában: fény- és elektronmikroszkópos adatok a hepatocellularis carcinoma pathogeneziséhez
Kapp Pál dr., Bély Miklós dr., Nemesánszky Elemér dr., Szende Béla dr.

Arteria basilaris óriás aneurysma műtéti kezelése hypothermiában végzett keringésmegállítás alatt
Barzó Pál dr., Bogáts Gábor dr., Babik Barna dr., Hortobágyi Annamária dr., Vörös Erika dr., Nagy Endre dr., Mencser Zoltán dr., Csepregi László dr., Mátyás Klotild dr., Bodosi Mihály dr.

Emlőrákos halálozás és mammográfiás vizsgálatok száma Magyarországon
Havasi Viktória, Sándor János dr., Kiss István dr., Szűcs Mária dr., Brázay László dr., Ember István dr.

Obes betegek lipidprofiljának és paraoxanáz aktivitásának változása orlistatkezelést követően
Audikovszky Mária dr., Pados Gyula dr., Seres Ildikó dr., Harangi Mariann dr., Fülöp Péter dr., Katona Evelin dr., Winkler Gábor dr., Paragh György dr.

A rheumatoid arthritis genetikai hátteréről egy családfa kapcsán
Nemes Tibor dr., Gyódi Éva dr., Szanyó Ferenc dr., Rajczy Katalin dr., Petrányi Győző dr.

Gastrointestinalis fekély a lumboischialgia differenciáldiagnosztikájában
Schneider Ferenc dr., Böröcz István dr., Lakatos Tamás dr.

Az immunrendszeri apoptosisra ható gyógyszerek
Igaz Péter dr., Műzes Györgyi dr.

Súlyos szívelégtelenség kezelése biventricularis ingerléssel
Merkely Béla dr., Vágó Hajnalka dr., Bartha Elektra dr., Zima Endre dr., Moravcsik Endre dr., Gellér László dr.

Ketoprofen tartalmú gél használatát követően kialakult kontakt ekzema
Preisz Klaudia dr., Temesvári Erzsébet dr., Podányi Beáta dr., Soós Gyöngyvér dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr.

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában
Kocsis Enikő, Forgács Attila dr., Márton Sándor

A traumás aortadissectio (külső és iatrogén traumák)
Mészáros István dr., Mészáros Iván dr.

Gastrointesinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, gyomor, colon és a pancreas betegségeiben
Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Pár Alajos dr., Papp János dr.

Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában
Halmai Vilmos dr., Szász Katalin, Morava Éva dr., Illés Tamás dr.

Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiában
Tomcsányi János dr., Arabadzisz Hrisula dr., Zsoldos András dr., Marosi András dr., Beck Katalin dr.

Cutan lymphomák diagnosztikája
Marschalkó Márta dr.

Genetika májbetegségekben
Pár Alajos dr., Szalay Ferenc dr., Lakatos Péter László dr., Nagy Zsuzsanna dr., Mózsik Gyula dr.

Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogo hatásának vizsgálata
Horváth Beáta dr., Márton Zsolt dr., Halmosi Róbert dr., Alexy Tamás dr., Szapáry László dr., Vékási Judit dr., Bíró Zsolt dr., Habon Tamás dr., Késmárky Gábor dr., Tóth Kálmán dr.

Multicystás dysplasiás vese: kórlefolyás, az ellenoldali vese növekedésének összehasonlítása a solitaer és a normális vese növekedésével
Kis Éva dr., Verebély Tibor dr., Várkonyi Ildikó dr., Máttyus István dr.

Indigókarmin festékkontraszt módszer alkalmazása nagy felbontóképességű elektronikus endoszkópia során
Szalóki Tibor dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás



A könyvet a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A könyv második, átdolgozott kiadása nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 200 x 282 mm *Terjedelem:* 974 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft



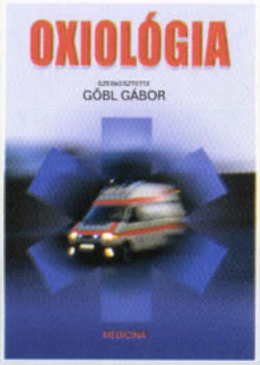
Dienes Zsolt: Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

A szerző belgyógyász-oxiológus, több évtizedes mentőorvosi és mentőkórházi gyakorlattal. Könyvében a sürgősségi kardiológiai diagnosztikát és ellátást a helyszíntől a sürgősségi osztályos kezelés végéig követi, felhívja a figyelmet a gyakori hibákra, tévedésekre. Tanácsokat ad a beteg elhelyezésére, illetve a vizsgálatok helyes és célszerű megtervezésére-szervezésére.

Formátum: 142 x 197 mm
Terjedelem: 240 oldal
Bolti ár: 2400 Ft

Oxiológia

Szerkesztette: Gőbl Gábor



A teljesen új formában megjelenő Oxiológia az alapvető életműködések akut zavaraival és a legfontosabb komplex életműködések azonnali ellátást igénylő rendellenességeivel foglalkozik, de új szemlélettel: új, korszerű gyógyszerek, eszközök, eljárások ismertetésével egészül ki.

Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 636 oldal *Bolti ár:* 4800 Ft



Török László: A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, dignosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótólhatók.
Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

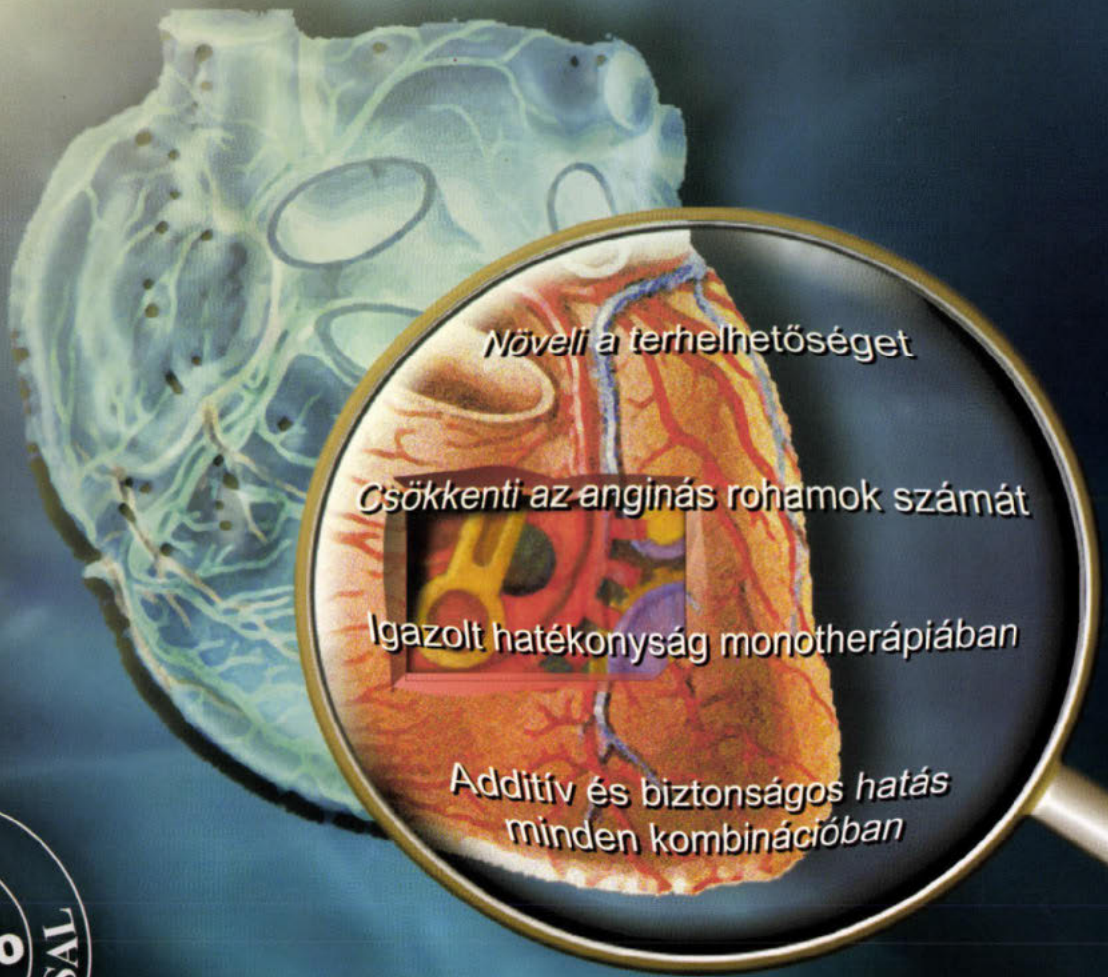
Formátum: 225 x 280 mm *Terjedelem:* 304 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft

MEDICINA

PREDUCTAL®

trimetazidin

Az első myocardialis sejtvédő a stabil angina pectoris kezelésében



MÁR 70% TB TÁMOGATÁSSAL

naponta 3 tabletta

Alkalmazási előírás:

HATÓANYAG: 20mg trimetazidium dichloratum filmtablettánként. *JAVALLATOK:* Stabil angina pectoris esetén az anginás rohamok megelőzésére. *ELLENJAVALLATOK:* nem ismertek. *ADAGOLÁS:* Naponta 3-szor 1 tabletta étkezés közben 3 részre elosztva. Maximális napi adagolás 3 tabletta. *MELLÉKHATÁSOK:* Ritkán gastrointestinalis zavarok (émelygés, hányás) léphetnek fel. *GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK:* Ezideig nem észleltek. A trimetazidin együtt adható heparinnal, kalciparinnal, orális véralvadásgátló szerekkel, lipidszintet csökkentő gyógyszerekkel, aszpirinnel, béta-blokkolókkal, kalciumcsatorna blokkolókkal, digitálisszal, nitrátokkal. *FIGYELMEZTETÉS:* Nem alkalmas az akut anginás rohamok megszüntetésére. Beszűkült vesefunkció esetén mellékhatásról nem számoltak be, azonban fokozott óvatosság ajánlott, dózischökkentést is mérlegelni kell (ld. farmakokinetikai adatokat).

IDŐS BETEGNEK: Nem szükséges az adag módosítása. *SEBÉSZETI ALKALMAZÁS:* Narkózis esetén speciális óvintézkedésre nincs szükség. Terhesség és szoptatás időszaka alatt alkalmazása kerülendő (elegendő klinikai tapasztalat hiányában). Állatkísérletek nem számoltak be embriotoxikus vagy teratogén hatásról. Túladagolásról eddig nem számoltak be. Eltartása: szobahőmérsékleten (15-25 C). Megjegyzés + Csak vénnyre rendelhető. Csomagolás: 60 db filmtabletta (Servier).

OGYI-T.: Alkalmazási előirat OGYI eng. száma: 2666/40/96

SERVIER HUNGÁRIA KFT: 1062 Budapest, Váci út 1-3. Westend Irodaház B torony III. emelet

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

142. évfolyam, 49. szám 2001. december 9.

490 Ft

A magatartástudományok szerepe a nemzetközi és a hazai orvosképzésben: helyzetkép és lehetőségek 2715

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Immunthrombocytopeniás purpura (ITP) 2723

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok okozta Quincke-oedema 2731

PATOLÓGIAI TANULMÁNYOK

A perisinusoidalis (Ito-) sejtek szerepe a hepatocellularis carcinoma kórlefolyásában: fény- és elektronmikroszkópos adatok a hepatocellularis carcinoma patogeneziséhez 2741

KAZUISZTIKA

Arteria basilaris óriásaneurysma műtéti kezelése hypothermiában végzett keringésmegállítás alatt 2747

HORUS

Adatok az orvostörténész Németh Lászlóról 2753

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2757

HÍREK 2766

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM ORVOSTUDOMÁNYI KAR KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

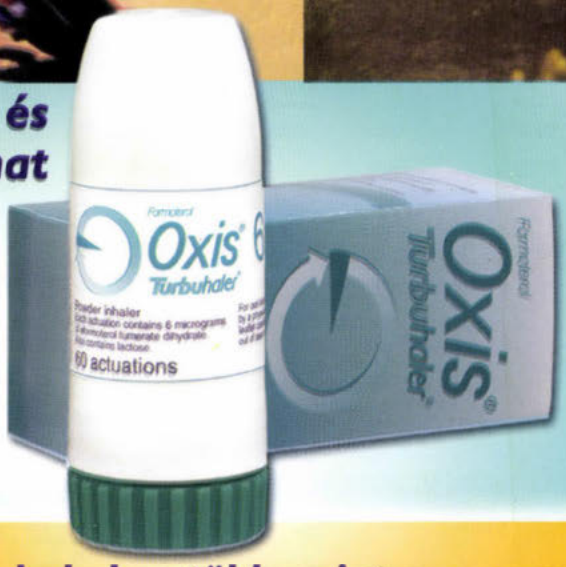
ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 142 (2001) 49 • 2713–2768 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

gyors és hosszú

Szükség szerint is adagolha



gyorsan és hosszan hat



formoterol
Oxis®
Turbuhaler®

Az Oxis® Turbuhaler® több, mint egy egyszerű hosszú hatású hörgőtágító
Hatása gyorsan, 1-3 perc alatt kialakul és 12 órán át tart.

Rövidített alkalmazási előírás
Kérjük olvassa el a 18.720/41/2000. számú (2001. aug. 8.) alkalmazási előírást!

A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE
Oxis Turbuhaler 4,5 µg/adag belégzőpor

MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
Az inhalációs eszközből adagonként 4,5 µg formoterol lélegezhető be (ún. "delivered dose").

KLINIKAI JELLEMZŐK
Terápiás javallatok
Reverzibilis légúti obstrukció megelőzésére és kezelésére. Fenntartó kezelésre használatos a gyulladáscsökkentő (kortikoszteroid) terápia mellett.
Adagolás és alkalmazás
Az adagolást individuálisan, azaz egyénre szabottan kell kialakítani.
Felnőtteknek és időseknek:
- *A szokásos adag:* 4,5-9 µg belégzése naponta egyszer vagy kétszer. Egyes betegeknek 18 µg belégzésére lehet szükségük naponta egyszer vagy kétszer.
  Az adagolás történhet reggel és/vagy este.
  A gyógyszer esti használatával megelőzhető a nocturnalis asthma tünetek miatti felébredés.
  Fenntartó kezelés esetén
  36 µg-nál nagyobb napi adagok alkalmazása nem javasolt.
- *Fenntartó kezelésben részesülő betegeknek akut hörgőgörcs megszüntetése érdekében* további adagok is adhatók. Az egy nap (24 óra) alatt belélegzett gyógyszer mennyisége ne haladja meg az 54 µg-ot.
- A gyógyszer *szükség szerint* is adagolható azon betegeknek is, akik nem szorulnak rendszeres fenntartó hörgőtágító kezelésre.

Gyermekeknek:
Alkalmazására vonatkozóan jelenleg nem elegendőek a rendelkezésre álló adatok és klinikai tapasztalatok.

Ellenjavallatok
Formoterollal vagy a belégzett laktózzal szembeni túlérzékenység.

A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában
Terhesség: jelenleg a készítményt terhesség esetén csak gondos megfontolás után szabad alkalmazni, különösen az első trimeszterben és röviddel a szülés előtt.
Szoptatás: a készítményt nem szabad alkalmazni gyermeküket szoptató anyáknak.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások
Gyakran (>1/100) *Központi idegrendszer:* fejfájás. *Cardiovascularis rendszer:* palpitatio. *Váz-izomrendszer:* remegés (tremor).
Kevésbé gyakran *Központi idegrendszer:* izgatottság, nyugtalanság, alvászavarok. *Váz-izomrendszer:* izomgörcsök. *Cardiovascularis rendszer:* tachycardia.
Ritkán (<1/100) *Bőr:* exanthema, urticaria, viszketés. *Légzőrendszer:* bronchospasmus. *Anyagcsere:* hypokalaemia.

FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
(ATC: R03A C13)
A formoterol kifejezetten szelektív ß-adrenerg receptor agonista. A hörgőtágító hatás gyorsan, az inhalációt követően 1-3 perccel jelentkezik és átlagosan 12 órán keresztül tart egy adag belégzése után.

GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK
Segédanyag: Laktóz.
Lejárati idő: 2 év

Különleges tárolási előírások: Szobahőmérsékleten, 30 °C alatt. Használat után a Turbuhalerre a védőkupakot vissza kell tenni.
Megjegyzés: ✠ Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport).

A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
AstraZeneca Kft., Magyarország
Törzskönyvi szám: OGYI-T.: 6264/01.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 18.720/41/2000.

AstraZeneca
2045 Törökbálint, Park u. 3.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 49. szám – 2001. december 9.



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. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), 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 49. szám – 2001. december 9.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 9., 2001. Volume 142. No. 49.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A magatartástudományok szerepe a nemzetközi és a hazai orvosképzésben: helyzetkép és lehetőségek
Kopp Mária dr., Pikó Bettina dr. 2715

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Immunthrombocytopeniás purpura (ITP)
Udvardy Miklós dr. 2723

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok okozta Quincke-oedema
Erős Nóra dr., Károlyi Zsuzsanna dr., Kozma Laura dr. 2731

PATOLÓGIAI TANULMÁNYOK

A perisinusoidalis (Ito-) sejtek szerepe a hepatocellularis carcinoma kórlefolyásában: fény- és elektronmikroszkópos adatok a hepatocellularis carcinoma patogeneziséhez
Kapp Pál dr., Bély Miklós dr., Nemesánszky Elemér dr., Szende Béla dr. 2741

KAZUISZTIKA

Arteria basilaris óriásaneurysma műtéti kezelése hypothermiában végzett keringésmegállítás alatt
Barzó Pál dr., Bogáts Gábor dr., Babik Barna dr., Hortobágyi Annamária dr., Vörös Erika dr., Nagy Endre dr., Mencser Zoltán dr., Csepregi László dr., Mátyás Klotild dr., Bodosi Mihály dr. 2747

HORUS

Adatok az orvostörténész Németh Lászlóról
Birtalan Győző dr. 2753

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2757

HÍREK 2766

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2766

The role of behavioral sciences in the Hungarian and international medical education: overview and possibilities
Kopp, M., Pikó, B. 2715

REVIEW ARTICLES

Immune thrombocytopenic purpura
Udvardy, M. 2723

CLINICAL STUDIES

Angioneurotic oedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors
Erős, N., Károlyi, Zs., Kozma, L. 2731

PATHOLOGICAL STUDIES

The role of perisinusoidal (Ito) cells in the course of hepatocellular carcinoma: light and ultrastructural datas to the pathogenesis of hepatocellular carcinoma
Kapp, P., Bély, M., Nemesánszky, E., Szende, B. 2741

CASE REPORTS

Surgical treatment of giant basilar artery aneurysm – elective hypothermia and circulatory arrest
Barzó, P., Bogáts, G., Babik, B., Hortobányi, A., Vörös, E., Nagy, E., Mencser, Z., Csepregi, L., Mátyás, K., Bodosi, M. 2747

HORUS

Data on the medical historian László Németh
Birtalan, Gy. 2753

FROM THE LITERATURE 2757

NEWS 2766

A magatartástudományok szerepe a nemzetközi és a hazai orvosképzésben: helyzetkép és lehetőségek

Kopp Mária dr.[1] **és Pikó Bettina dr.**[2]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet (igazgató: Kopp Mária dr.)[1]

Szegedi Tudományegyetem, Szeged, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Magatartástudományi Csoport (csoportvezető: Barabás Katalin dr.)[2]

A legnagyobb népegészségügyi jelentőségű megbetegedések megelőzésében, illetve hatékony kezelésében nem lehet eredményes az egyoldalú biomedikális szemlélet, hiszen a magatartási kockázati tényezőket nagymértékben befolyásolják a pszichológiai és társadalmi hatások. Magyarországon a rendszerváltást követő orvosi kurrikulum fejlesztésének egyik legjelentősebb lépése volt, hogy valamennyi orvosi egyetemen magatartástudományi csoport, illetve intézet alakult, amelyek óraszáma azonban sehol sem haladja meg az összóraszám 3%-át. A magatartástudományi tárgyak legfontosabb szerepe az orvosképzésben, hogy az orvostudomány természettudományos alapjaira építve, azt kiegészíti a társadalomtudományi szemlélettel, amely a betegek pszichoszociális igényeit és a betegségek, valamint a gyógyítás társadalomtudományos befolyásrendszerét is hangsúlyozza. A magatartástudományi tárgyak közül az orvosi pszichológiának van kulcsszerepe, azonban az orvosi kommunikációs, szociológiai, antropológiai, bioetikai gyakorlati ismereteknek valamennyi, az orvosképzés jövőjével foglalkozó tanulmány szerint egyre nagyobb jelentősége van az orvosi kompetencia alakításában. A tanulmány áttekinti a hazai magatartástudományi képzés helyzetét és perspektíváit.

Kulcsszavak: orvosképzés, magatartástudományok, orvosi pszichológia, kommunikáció, orvosi szociológia, orvosi antropológia, bioetika

The role of behavioral sciences in the Hungarian and international medical education: overview and possibilities. The unilateral bio-medical approach cannot be effective in the prevention and effective treatment of chronic disorders of great epidemiological significance, because the behavioural risk factors are strongly influenced by psychosocial factors too. After the change of the political system in Hungary the most important step in curriculum development was establishing the institutes of behavioural sciences. However, the share of behavioural sciences nowhere exceeds 3% of the curriculum. Yet it has an important role in bridging the gap between the natural and social sciences. Built on the firm basis of natural sciences, the behavioural sciences complement this foundation with aspects of social sciences which emphasize the psychological needs of the patients as well as the psychosocial determinants of health and diseases. The most significant field of behavioural sciences is medical psychology but according to the latest reports on medical education development communication, medical sociology, medical anthropology and bioethics have become increasingly important disciplines in developing medical competence. These fields are organized into an integrated process, arching over the six years of medical training. The present paper gives an overview of the situation and perspectives of teaching behavioural sciences at medical universities.

Key words: medical education, behavioral sciences, medical psychology, communication, medical sociology, medical anthropology, bioethics

„Ma a legnagyobb népegészségügyi jelentőségű betegségek a környezethez való hibás adaptáció termékei... Az iparosodás kezdete óta a társadalom a folyamatos változás állapotába került, s az állandó változás egyensúlyhiányt és a környezethez való rossz adaptációt eredményez, ez utóbbi pedig betegség kialakulásához vezet"

(René Dubos, 10)

A magatartástudományok jelentősége és küldetése a hazai orvosképzésben és továbbképzésben

Az orvostudomány olyan integratív jellegű tudományterület, amely a természet- és társadalomtudományos paradigmák találkozási pontján egyfajta híd szerepét tölti be, hiszen tárgya az emberi viselkedés, annak bio-pszicho-szociális vonatkoztatási keretében (6, 19, 33). E modell alapja a WHO egészségdefiníciója, amely az egészséget testi, lelki, valamint szociális jóllétként definiálja, rámutatva ezzel az egészségi állapot komplexitására (35). Ma Magyarországon ezzel szemben az orvosképzés szemléletét még uralja a kizárólag biomedikális beállítottság, igen kevéssé jelenik meg a képzésben, hogy az emberi egészséget csak a biológiai, pszichológiai és szociális kölcsönhatások egészeként érthetjük meg. Kü-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

lönösképpen a ma legnagyobb népegészségügyi jelentőségű megbetegedések megelőzésében, illetve hatékony kezelésében nem lehet eredményes az egyoldalú biomedikális szemlélet, hiszen a magatartási kockázati tényezőket nagymértékben befolyásolják a pszichológiai és társadalmi hatások (34). Egyre inkább nyilvánvalóvá válik az is, hogy a biomedikális magyarázó elv mellett másfajta, humán megközelítések figyelembevételére is szükség van (18). A modern orvoslás paradoxona, hogy miközben az orvostudomány rendkívüli eredményeket ért el az élettartam meghosszabbításával, az orvoslással kapcsolatos elégedetlenség soha nem volt olyan nyilvánvaló, mint ma (12). Az orvosképzés jövőjével foglalkozó tanulmányok és munkaértekezletek ennek az ellentmondásnak a feloldására javasolják, hogy a képzésben és az orvosi kompetencia kialakításában a magatartástudományi, társadalomtudományi készségek és ismeretek a jelenleginél nagyobb súllyal szerepeljenek. (2, 27, 43, 48)

A valódi áttöréshez szükséges, hogy valamennyi klinikai tárgy oktatásában és később a továbbképzésben is folyamatosan hangsúlyozni kell, hogy az emberi szervezet biológiai felépítése, pszichikai struktúrája és szociális meghatározottsága egyaránt fontos a gyógyításban, s annak minden fázisában mindhárom dimenzió meghatározó (34, 35).

A magatartástudományi intézetek éppen sajátos szemléletük folytán – más tanszékekkel és klinikai egységekkel összevetve – a legalkalmasabbak az orvostudomány természettudományos paradigmájának kiegészítésére, mert egyaránt koncentrálnak az orvostudományban eddig kevésbé elismert társadalomtudományi és megelőző megközelítésekre. A magatartásorvoslás, mivel a gyógyítás és a megelőzés szemléletét egyaránt magában foglalja, a prevenció gyakorlati alkalmazását is elősegíti a gyógyítás különböző fázisaiban (15, 22). Hatékony prevenciós programok, egészségfejlesztési stratégiák sikerét ugyanis csak az életmódirányítás magatartási elemeinek ismerete és alkalmazása garantálja (13, 41).

Ehhez alapvető fontosságú, hogy a magatartástudományi tárgyak oktatása szorosan illeszkedjék az általános medicinális kurrikulumba, s ne idegen testként, nehezen feldolgozható és a hallgatók által a későbbiekben használhatatlannak tartott ismeretanyag formájában történjen, hanem gyakorlati szempontú, a bio-pszicho-szociális szemléleten alapuló, a klinikumban és a megelőzésben felhasználható anyagként (4, 44, 46). Ilyen formában kerülhet sor például a devianciák oktatására, amelyben a biológiai modellek bemutatása mellett ki kell emelni a pszichológiai, a szocio-kulturális elméleteket, s mindezeket olyan gyakorlati példákkal is illusztrálni kell, amelyek közvetlenül segítik a gyakorló orvosok munkáját. A magatartástudományi tárgyak oktatása azonban túlmegy az ismeretek átadásán és képességfejlesztésen, és az orvos-beteg kapcsolat interperszonális és emocionális szempontjainak elsajátításával fontos része a professzionalizáció folyamatának (16, 30, 50).

Bár a magatartástudományi szemlélet valamennyi szomatikus folyamat hátterében hangsúlyozza a környezeti, magatartási, pszichológiai tényezők jelentőségét, egyes, rendkívül nagy népegészségügyi jelentőségű megbetegedések esetében ezeknek a tényezőknek a szerepe különösen fontos. A magyar származású *Franz Alexander* (1) munkássága nyomán ismert, hogy a legfontosabb ún. pszichoszomatikus betegségek az esszenciális magasvérnyomás betegség, az asthma bronchiale, a nyombélfekély, a colitis ulcerosa, a rheumatoid arthritis, a neurodermatitisek és az anorexia nervosa. Az utóbbi évtizedekben igen jelentős a fejlődés ezen betegségek kóreredetének biológiai meghatározóival kapcsolatban, számos újabb vizsgálat azt bizonyítja, hogy a biológiai szabályozási zavarok szorosan összefüggenek társadalmi, pszichológiai kockázati tényezőkkel (5).

A magatartástudományi tárgyak oktatása az orvosképzésben egyre hangsúlyosabb szerepet kap, amelyek felkészítik a hallgatókat az orvos-beteg találkozásokra, amelyek már nem a természettudományos paradigma szerint zajlanak, hanem meghatározott szocio-kulturális térben, tehát humán közegben (49). A magatartásorvoslás mint az orvostudomány szerves része, a valamennyi orvosi területen jelentkező magatartási, pszichés problémák felismerésének és hatékony kezelésének módjait alkalmazza az orvoslás gyakorlatában (20).

A magatartástudomány kialakulása, nemzetközi helyzete

A magatartástudományokat az 1950-es években az a felismerés hozta létre az Egyesült Államokban, hogy a tisztán biomedikális szemlélet nem elegendő a gyógyítás hatékonyságának emeléséhez még a legmodernebb technikai berendezésekkel sem (24, 28). Érdemes külön kiemelnünk, hogy a magatartástudományi szemlélet megalapozóiként valamennyi kézikönyv *Selye Jánost* (37, 38), *Franz Alexander* (1) és *Bálint Mihály* (3, 17, 25) nevét említi az elsők között (21).

A tudományágat az orvostudomány, pszichológia, szociológia, antropológia, neuroanatómia, neurofiziológia, biológia, sőt a politikai tudományok eredményeire támaszkodva az integratív elméletalkotás igénye hozta létre. Az *emberi* magatartás törvényszerűségeit és fejlesztésének lehetőségeit vizsgálja rendszerszemléletű, interdiszciplináris megközelítésben, tehát az ember és környezete közötti kölcsönhatások folyamatában. Ma is váltakozva használják a „behavioral sciences" és a „behavioral science" elnevezést, hiszen a tudományterület több tudományág szintéziséből jött létre, így miközben a közös vonásokat hangsúlyozza, minden terület önálló módszertannal, hagyományokkal rendelkezik. (A behaviour szót Európában ou-val, az Egyesült Államokban o-val írják.) Nem azonos az etológiával, amely elsősorban az állati viselkedéssel foglalkozik, sem a behaviorizmussal, amely egy pszichológiai irányzat elnevezése. Így a „behavioral sciences" legmegfelelőbb magyar fordítása a magatartástudomány szó (22).

A magatartástudomány tárgya az emberi személyiség valamennyi tevékenységének (értelmi, érzelmi, akarati tevékenység, kommunikáció, értékek és normák, attitűdök és vélemények, kreativitás), a magatartási minták kialakulásának, egészséges fejlődésének és zavarainak megismerése az egyén szintjén, a társas kapcsolatokban, kulturális, szociális, gazdasági, ökológiai kölcsönhatásaiban. A magatartástudomány, mint rendkívül széles területet felölelő és igen fiatal tudományág, napról-napra fejlődik, alakul, így az egyes iskolák meghatározásai is jelentősen eltérnek egymástól.

Ma az USA legtöbb egyetemén a behavioral sciences az anatómiához hasonló alaptárgy (8, 39, 42). A behavioral sciences tanszékeken, szintén az Egyesült Államokban indult fejlődésnek az 1960-as években a magatartásorvoslás (behavioral medicine), amely a korábbi, nagyon erősen pszichodinamikus beállítottságú pszichoszomatika természettudományos és társadalomtudományi megalapozottságát kívánta hangsúlyozni, ezzel hidat építve a pszichológia, szociológia, etika és az orvoslás, biológia között (19, 20, 32). A pszichoanalízis, pszichoszomatika megalapozói eredetileg szintén ezt az interdiszciplináris szemléletet képviselték (7, 17, 21). A magatartásorvoslás igen szorosan kapcsolódik a legkülönbözőbb orvosi szakterülethez, elsősorban a belgyógyászathoz, kardiológiához, reumatológiához, családorvosláshoz, de ma már az orvoslás szinte minden területéhez (12, 29, 45). A klinikumon kívül kiemelt szerepe van a megelőzésben, egészségmegőrzésben a magatartási, pszichológiai rizikófaktorok felismerésével és kezelésével (20, 26). A magatartás-epidemiológiai kutatások biztosítják a a népegészségügy gyakorlatában, az egészségfejlesztésben közvetlenül is felhasználható adatokat (5).

Míg az első magatartástudományi munkacsoport megalapítói a chicagoi egyetemen pszichológusok voltak, a magatartásorvoslás megalapozóinak többsége orvos, mégpedig elsősorban pszichiáter, családorvos, belgyógyász. Talán ez különbözteti meg leginkább az egészségpszichológiától, amelyet elsősorban pszichológusok hoztak létre, az orvosláshoz, egészségmegőrzéshez közelítve a pszichológiát (26, 36). A magatartástudományi intézetek a már korábban működő orvosi pszichológiai, szociológiai tanszékekből alakultak a legtöbb helyen, illetve ma Németországban a korábbi pszichoszomatika tanszékekből.

Minden új tudományterület kialakulása együtt jár bizonyos fokú látszólagos érdekütközésekkel, a nyugat-európai egyetemeken a korábban már megerősödött orvosi szociológiai, pszichológiai, etika tanszékek nem szívesen egyesülnek egy egységes szemléletű magatartástudományi intézetben, így a terület és szemlélet érvényesítési esélyei is gyengébbek az egyetemeken dogmaként, ún. folk modellként uralkodó, nem kimondott, de az oktatás egészét átható egyoldalú szomatikus szemlélettel szemben. A magatartástudomány az amerikai egyetemek mellett a skandináv országokban és Hollandiában a legerősebb, illetve az utóbbi évtizedben Németországban a legkiválóbb pszichoszomatika tanszékeken. A jelenleg is folyó oktatási reformok szerves része a magatartástudományok hangsúlyosabbá tétele az orvosképzésben, amelyek oktatása a XXI. században még az eddigieknél is nagyobb prioritást fog kapni (27, 43, 44, 47, 48). Az idegtudományok gyorsuló fejlődését eredményező „agy évtizede" után, talán kisebb média publicitással kísérve, de beléptünk a „magatartás évtizedébe."

A magatartástudományok oktatása Magyarországon

Magyarországon a rendszerváltást követő kurrikulumfejlesztés egyik legjelentősebb lépése volt, hogy valamennyi orvosi egyetemen alakult magatartástudományi csoport, illetve intézet. Talán érdemes elöljáróban hangsúlyozni, hogy a magatartástudományi tárgyakat már korábban is oktatták valamennyi orvosegyetemen, a legfontosabb változás, hogy ezeket a tárgyakat több egyetem esetében egy intézet oktatja, egységes szemléletben. A magatartástudományi tárgyak óraszáma sehol sem éri el az összes óraszám 3%-át, ami még mindig igen alacsony arány, hiszen valamennyi orvosképzéssel foglalkozó terv és tanulmány kiemeli a társadalomtudományi határterületek fejlesztésének fontosságát. Az újonnan alapított „problémaközpontú" orvosegyetemeken, mint például a maastrichti, a teljes oktatási időn végighúzódik a magatartástudomány oktatása, az oktatás módszertanának kidolgozói „behavioral scientist"-ek voltak (11). A magatartástudomány eredményes műveléséhez alapvető az interdiszciplinaritás, így a magatartástudományi munkacsoportokban az orvosok, pszichológusok szociológusokkal, filozófusokkal, antropológusokkal, jogászokkal, biológusokkal dolgoznak együtt. Ebből a szempontból különösen értékes, hogy a magyar magatartástudományi intézetekben több igen jól képzett orvos-pszichológus, orvos-szociológus, orvos-antropológus, orvos-jogász működik ezen a területen, ez nemzetközi összehasonlításban is előnyt biztosít számunkra.

Az első magatartástudományi intézet a grastyáni hagyományokra alapozva 1991-ben Pécsett alakult meg. A Szegedi Tudományegyetemen Magatartástudományi és Orvosi Pszichológiai csoport működik. A Debreceni Tudományegyetemen 1997 óta működik önálló Magatartástudományi Intézet. Az intézet a magatartástudományi tárgyak oktatásán túl más intézetek munkatársai részére oktatás-, neveléspszichológiai továbbképzést indított, céljuk a pécsi „Romhányi" iskola mintájára az oktatás, orvossá nevelés hatékonyságának erősítése.

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen a Magatartástudományi Intézet 1993-ban alakult meg, az egyetemen korábban működött orvosi pszichológiai csoport, orvosi etika és szociológiai csoport, valamint a Pszichiátriai Klinika magatartásorvoslási (pszichoszomatikus) ambulanciájából és kutatócsoportjából. Az Intézetnek igen nagy forgalmú magatartásorvoslási (pszichoszomatikus) ambulanciája működik, ennek eredményeként az intézet

meg tudta tartani és vonzani a kiváló klinikus szakembereket. A magatartástudományi intézet orvosi kommunikációt, orvosi szociológiát, orvosi antropológiát, két féléven át orvosi pszichológiát (egészséglélektant és magatartásorvoslást), valamint bioetikát oktat kötelező tárgyként, valamint pszichoszomatika és magatartásorvoslás című kötelezően választható klinikai fakultációt.

Az újonnan alakult magatartástudományi intézeteknek és csoportoknak természetesen nagy hangsúlyt kell fektetniük saját azonosságtudatuk megerősítésére, az új szakterület hazai és nemzetközi elismertetésére. A magatartástudományi oktatók, kutatók és klinikusok alapvető feladatuknak tekintették, hogy az igen jó színvonalú nemzetközi tudományos társaságokban (International Society of Behavioural Medicine, European Health Psychology Society, American Psychosomatic Society) elfogadást és elismerést szerezzenek és ezen társaságok lapjaiban publikáljanak (például Psychosomatic Medicine, Social Science and Medicine, Journal of Psychosomatic Research). Az egységes magatartástudományi szemlélet erősítése érdekében 2000. május 26–27-én a Semmelweis Egyetemen megrendeztük az I. Magatartástudományi napokat a négy orvosegyetem oktatóinak részvételével, „Oktatás, kutatás, magatartásorvoslás" címmel, 2001. május 25-én Szegeden került sor a II. Magatartástudományi nap megrendezésére.

A nemzetközi magatartástudományi kutatásokban a magyar kutatók számos területen igen jelentős elismerést vívtak ki, érdemes röviden áttekinteni a legfontosabb, jelenleg pályázattal támogatott kutatási témákat:

Magatartástudományi oktatásfejlesztési témák:

– a halállal, a haldoklással, a gyásszal kapcsolatos attitűdök vizsgálata az egészségügyben,

– a problémaközpontú oktatás bevezetése az egyetemi oktatásba, terepmunka, oktató betegek alkalmazása az orvos-beteg kommunikáció fejlesztése céljából,

– interetnikus orvosképzésprogram, különös tekintettel a roma népesség egészségmagatartására - ennek bevezetése az orvosi szociológia és az orvosi antropológia tananyagába,

– a fiatalok kommunikációs készségfejlesztése és képzése (életesélyek, munkaerőpiac, mentálhigiéne),

– a bioetika aktuális problémái, közép-kelet-európai helyzetkép,

– a Bálint-csoportok helye és szerepe az orvosképzésben.

Magatartás-epidemiológiai vizsgálatok, egészségmegőrzési programok:

– depresszió, szorongás és a vegetatív tünetképződés összefüggései, kockázati szerepe nagy népegészségügyi jelentőségű megbetegedésekben,

– jobb egészséget a nőknek, egészségmegőrzési program,

– a középkorú magyar népesség idő előtti egészségromlásának és halálozásának bio-pszicho-szociális meghatározói és a megelőzés lehetőségei,

– serdülők egészségmagatartása, megbírkózás, attitűdök, társas támogatás,

– középiskolák (szakmunkásképző és szakközépiskola) diákjainak és pedagógusainak mentálhigiénés segítése többoldalú megközelítésben,

– a munkanélküliség pszichoszomatikus hatásainak összehasonlítása,

– a magyar lakosság öngyógyítási stratégiái,

– önkárosító magatartásformák, devianciák,

– a nővéri hivatás magatartástudományi vizsgálata: pszichoszociális munkakörnyezet, stresszterheltség.

A korai kötődés kutatása, hatásainak elemzése, egészségmegőrzés lehetőségei:

– A kötődési zavarok prevenciója, a post partum depresszió szűrése Magyarországon.

Speciális pszichoszomatikus megbetegedések, zavarok kutatása:

– pszichiátriai zavarok allergiás betegségekben,

– evészavarok gyakorisága, pszichoszociális meghatározói.

Etológiai kutatás:

– mentálisan reprezentált önkép kis emberszabású majmoknál.

Magatartástudományi perspektívák az orvosképzésben és továbbképzésben

Az orvostovábbképzésnek a fentiek értelmében az általános orvosképzés során elsajátított magatartástudományi és magatartásorvoslási alapokra kell épülnie (31, 40, 41). Bizonyos orvosi szakterületekkel kapcsolatban a magatartástudományi ismeretanyagok nélkülözhetetlenek, mint például a népegészségtani, a pszichiátriai, a belgyógyászati, a nőgyógyászati vagy a háziorvosi szakképzésben. A tananyagnak a gyakorlati orvosláshoz kapcsolódó pszichológiai, szocio-kulturális, etikai, szociológiai vonatozásokat kell bemutatnia, amelyek közvetlenül segítik a gyakorló orvosok munkáját (5, 14).

A magatartástudományok közül az orvosi pszichológiának kell kulcsszerepet vállalnia a képzésben és a továbbképzésben (6, 20, 23). A magatartásorvoslásnak a pszichoszomatikus egység fontosságára kell felhívni a figyelmet, az egészségpszichológiának pedig az egészség megtartásában, ill. helyreállításában, és a betegségek megelőzésében fontos pszichikai tényezők kóroktani szerepét kell bemutatnia (stressz, coping mechanizmusok, társas kapcsolatrendszer, szorongás, a viselkedés szabályszerűségei) (23). Nélkülözhetetlen azonban a betegségek szociális hátterének, ill. a kulturális adaptációnak a megértése. Az előbbihez az orvosi szociológia szolgáltatja a makro- és mikrotársadalmi valóságból származó patogén (például munkanélküliség, devianciák, egészségrizikó-magatartás, drogfogyasztás szociológiája), valamint immunogén (társas támogatás, vallás) tényezőkről szóló információkat, az utóbbihoz pedig az orvosi antropológia ismerteti a kulturális meghatározottságot, amely napjainkban a globalizáció térhódításával nélkülözhetetlen ismeretanyaggá vált.

Számos filozófiai tárgykör is elősegíti a betegségfolyamatok megértését (49). Az orvosi filozófia az egészség és betegség kritériumrendszerét világítja meg. Az orvosi etika, bioetika jelentősége az orvostudomány rendkívüli fejlődése következtében egyre fontosabbá vált az orvoslás mindennapjaiban is, ezért az orvosképzésben a probléma és esetközpontú bemutatás, kiscsoportos megbeszélés alapvető. A közösségi orvoslás lehetőségei a betegségmegelőzésben jól kiegészítik a népegészségügy ide vonatkozó fejezeteit.

A kommunikációs ismeretek és készségek (például teamépítés, emberekkel való bánásmód művészete) nem hiányozhatnak az emberekkel (betegekkel és munkatársakkal) közvetlenül foglalkozó orvosok képzéséből, mivel ezek a készségek jelentősen fejleszthetők. Az orvos kommunikációs ismeretei és készségei elősegítik a diagnózisalkotást, mint például a preszuicidális szindróma esetében, amikor a beteg által említett szomatikus panaszok hátterében fel kell ismerni a kommunikációra figyelő orvosnak az öngyilkossági veszélyeztetettséget. Az orvos jó kommunikációs készsége növeli a betegek elégedettségét és csökkenti az orvos kiégettségének kockázatát. Különösen a krónikus betegek kezelésében meghatározó jelentőségű a beteg együttműködése, a compliance, amelynek hiányában a leghatékonyabb gyógymód sem eredményes. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a meggyőző kommunikáció a beteg együttműködésének legfontosabb összetevője, míg a compliance hiánya az orvos számára rendkívül súlyos frusztráció forrása.

A magatartástudományi tárgyak legfontosabb szerepe az orvosképzésben az, hogy az orvostudomány természettudományos alapjaira építve, azt kiegészíti a társadalomtudományi szemlélettel, amely a betegek pszichoszociális igényeit, és a betegségek, valamint a gyógyítás társadalomtudományos befolyásrendszerét hangsúlyozzák (33, 49). Mivel a társadalomtudományos szemléletmód alapvető sajátossága, hogy – a természettudományos kutatási eredményekkel ellentétben – többféle modell egyidejűleg is érvényes lehet, tehát egy új kutatási eredmény nem dönti meg az eddig érvényes elméletek igazságát, ez az orvostudomány számára kissé szokatlan látásmód fejlesztheti a vitakészséget, az empátiát, a különböző nézőpontok ütköztetését és megértését. Mindez az ismereteken túl készségfejlesztés szintjén is hozzájárulhat az orvosok pályaszocializációjához és a megfelelő orvosi attitűd és empátia fejlődéséhez. (16, 35, 50).

A magatartástudományi szemlélet lényege a rendszerszemlélet alkalmazása az orvoslás mindennapjaiban, az a szemlélet, amely az embert környezetével való kapcsolatának folyamatában vizsgálja és kezeli.

A magatartástudomány jelenlegi helyzete és problémái

Amint az eddigiekből következik, a magatartástudományok és a magatartásorvoslás bevonására az orvosképzésbe és a szakképzések rendszerébe számos lehetőség kínálkozik. A megvalósításhoz fel kell tenni a kérdést: hogyan tudnak megfelelni a magatartástudományi egységek ennek a kihívásnak?

A magatartástudományi egységekben folyó kutatás és oktatás a társadalomtudományok és az orvoslás közötti kapcsolaton alapszik, helyzetüket azonban ez a tény jelenleg inkább nehezíti, mint segíti. Hazánkban az interdiszciplináris kutatások nem igazán elfogadottak, még külön nehézséget jelent, ha nem egyszerűen diszciplínák, hanem különböző (társadalom- és természettudományos) paradigmák által képviselt szakterületek összehangolásáról van szó. A magatartástudományi egységek az orvosi karok részei, ami első pillanatra előnyt jelenthet a magatartástudományi tárgyak elfogadottsága szempontjából. Előny továbbá, hogy szinte minden hazai magatartástudományi szervezeti egységben dolgoznak olyan munkatársak, akik orvosi és bölcsész diplomával egyaránt rendelkeznek, akiknek kulcsfeladatuk lehet a képzési anyagok adaptálásában és kommunikálásában, valamint a társadalom- és természettudományi paradigmák „összebékítésében".

A lehetőségek és előnyök mellett azonban számos probléma merül fel, amelyek megoldására feltétlenül szükség van a magatartástudomány hazai helyzetének erősítéséhez. Egyértelműen hátrány, hogy a magatartástudományi egységekben dolgozó munkatársak sok esetben ellehetetlenült szakmai helyzetbe kerülnek, mivel az orvosi karokon ezek az egységek még mindig mintegy idegen testként vannak jelen. Az itt dolgozó, nem a természettudományos paradigma elv szerint működő kutatók tudományos teljesítményének mérése és minősítése nem megoldott, előmenetelük kritériumrendszere nem tisztázott, szakmai érdekvédelmük nincs. Mindezek miatt az orvoskutatókkal szemben szakmailag kényszerűen alulteljesítenek (például impakt faktor) még abban az esetben is, ha a teljesítményük a bölcsészkarokon dolgozók többszöröse, mivel a tudománymérési mutatók az új és az interdiszciplináris kutatási területeken jelentősen alacsonyabbak egyes, igen nagy hagyományokkal rendelkező tudományterületek mutatóitól. (Ez annak logikus következménye, hogy a folyóiratok értékelése az eddigi idézettség és más hasonló mutatók alapján történik, egy új tudományterület legnívósabb nemzetközi lapja sem rendelkezhet indulás után néhány évvel ilyen mutatókkal).

Az orvoskarokon dolgozó, magatartástudománnyal foglalkozó munkatársak publikációs teljesítménye legalább annyi, vagy sok esetben jóval magasabb az azonos tudományterületen működő, de bölcsészkarokon dolgozó kollégáknál, ezt a tudományos teljesítményt azonban a természettudományos környezetben leértékelik, mert a Science Citation Index értékeivel vetik össze, amivel pedig összehasonlíthatatlan, a társadalomtudományos impakt faktort (Social Science Citation Index) sokszor nem is vizsgálják.

Ha a magatartástudományi egységekben dolgozó munkatársak szakmai teljesítménye nem a saját tudományterületüknek megfelelő kritériumrendszer alapján kerül értékelésre, nem lesz biztosított számukra hosszú távú szakmai perspektíva. A szakmai

fejlődést sok esetben a foglalkoztatott munkatársak alacsony száma sem teszi lehetővé.

Míg tehát a magatartástudományi tárgyak és magatartásorvoslás bevonása a képzésbe és a szakképzésbe jelentősen megnövelné valamennyi érintett szakterület megújulásának lehetőségeit és az orvosképzés hatékonyságát, a megvalósulás legnagyobb nehézsége, hogy ennek országos szinten nem mindenhol vannak meg a személyi és tárgyi feltételei. Ezért erősíteni kell a magatartástudomány mint speciális szakterület különállóságát, valamint a természet- és társadalomtudományos paradigmák között hidat képező, önálló diszciplínajellegét. Szükséges továbbá a magatartástudományi tárgyakon belül meghatározni a teljesítménymérés saját kritériumrendszereit, nem pedig a biomedicina, például a molekuláris biológia teljesítménymérési módszerét alkalmazni az orvosi szociológia, pszichológia vagy antropológia területén elért tudományos eredmények értékelésénél. Ezek megvalósulása esetén nem fordulna elő, hogy egy-egy nemzetközileg elismert, a magatartástudomány területén dolgozó tudóst egy természettudós a saját mércéje szerint (le)értékel.

A magatartástudományok helyzetének további erősítéséhez szükség van az oktatás-kutatás még szorosabb integrációjára. A magatartástudományi egységekre is érvényes, hogy egy tudományterület presztízsét a hozzá tartozó kutatók által művelt kutatás színvonala és nemzetközi elismertsége határozza meg. Egy tanszék presztízsét az növeli, ha nemzetközileg elismert kutatók saját kutatási tapasztalataikra építve tudják meggyőző érvekkel alátámasztani az elméleti ismereteket. El kell érni, hogy a magatartástudományi kutató (behavioral scientist) kifejezést ismerjék és elismerjék az orvostudomány területén dolgozók, valamint a társadalomtudományok művelői egyaránt.

Antonio Damasio, az egyik legelismertebb neurológus agykutató írja Descartes tévedése (9, Pléh Csaba fordítása) című könyvében:

„Van némi paradoxon a mai orvoslás felfogásában. Számos orvost érdekelnek a humán területek, a művészettől az irodalmon át a kultúráig. Ugyanakkor az orvoskarok javarészt eltekintenek ezektől az emberi dimenzióktól, és csupán a test fiziológiájára és kórtanára összpontosítanak. E hagyomány végeredménye az, hogy szinte teljesen negligálják az elmét, mint a szervezet funkcióját. Mindmáig kevés orvoskaron kapnak hivatalos órákat a diákok a normális elméről. Ezt az oktatást csak az általános pszichológia erős tananyaga adhatná meg.

Több oka van ennek a ténynek, ami az embermivolt kartéziánus felfogásából származik. Az utóbbi három évszázadban a biológiai és orvosi vizsgálódások célja a test fiziológiájának és kórtanának megértése volt. Mindennek az lett az eredménye, hogy amputálták az emberségnek azt a fogalmát, amellyel az orvoslásnak dolgoznia kellene."

Remélhetőleg nem amputációról, hanem elfojtásról van szó a mai orvoslás szemléletében. A magatartástudományok oktatásának erősítése eszköz lehet arra, hogy az orvos és a beteg személyisége ismét elfoglalhassa méltó és tudományosan megalapozott helyét az orvoslásban.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak Hegedűs Katalin dr., Molnár Péter dr., Pilling János dr. és Túry Ferenc dr. értékes tanácsaiért.

IRODALOM: 1. *Alexander, F.:* Psychosomatic medicine. Norton, New York. 1950. – 2. *Areskog, N. H.:* Multiprofessional education at the undergraduate level – the Linköping model. J. Interprof. Care, 1994, *8*, 279-282. – 3. *Bálint M.:* Az orvos, a beteg, a betegség. Akadémia, Budapest. 1961. – 4. *Brook, D. W., Gordon, C., Meadow, H. és mtsa:* Education in behavioral medicine. Med. Teach., 1998, *20*, 241-246. – 5. *Buda B., Kopp M.* (szerk.): Magatartástudományok. Medicina, Budapest. 2001. – 6. *Csabai M., Molnár P.:* Egészség, betegség, gyógyítás. Springer, Budapest, 1999. – 7. *Császár Gy.:* Pszichoszomatikus orvoslás. Medicina, Budapest. 1980, 1989. – 8. *Fadem, B.:* Behavioral Science. Harw. Publ., Philadelphia. 1994. – 9. *Damasio, A. R.:* Descartes tévedése. Aduprint, Budapest, 1996. – 10. *Dubos, R.:* Man adapting. Yale University Press, New Have, CT. 1965. – 11. *Falger, P.:* Problem based teaching at the Maastricht University. TEMPUS Working Seminar, Semmelweis Univ. Med., Budapest. 1997. – 12. *Feldman, M. D., Christensen, J. F.:* Behavioral medicine in primary care. A practical guide. Appleton, Stamford. 1997. – 13. *Forgács I.:* A preventív egészségügy kihívásai az ezredfordulón. LAM, 1998, *8*, 854-858. – 14. *Friedman, R., Sobel, D., Myers, P. és mtsai:* Behavioral medicine, clinical health psychology and cost offset. Health Psyhol., 1995, *14*, 509-518. – 15. *Garofalo, J. P., Baum, A.:* Behavioral medicine: treating disease and mental health. Curr. Op. Psych., 1998, *11*, 597-599. – 16. *Hafferty, F. W.:* Cadaver stories and the emotional socialization of medical students. J. Health Soc. Behav., 1988, *29*, 344-356. – 17. *Haynal A.:* Viták a pszichoanalizisben. Freud–Ferenczi–Bálint. Cserépfalvi, Budapest. 1987. – 18. *Helman, C. G.:* Limits of biomedical explanation. Lancet, 1991, *337*, 1080-1083. – 19. *Kaplan, R. M., Salis, J. F., Patterson, T. L.:* Health and human behavior. McGraw Hill Internat., New York. 1993. – 20. *Kopp M.:* A magatartás-orvoslás helye és jelentősége az orvostudomány területén. Orv. Hetil., 1999, *140*, 227-234. – 21. *Kopp, M., Skrabski, Á.:* What does the legacy of Hans Selye and Franz Alexander mean today? (The Psychophysiological approach in medical practice). Int. J. Psychophysiol., 1989, *8*, 99-105. – 22. *Kopp M., Skrabski Á.:* Alkalmazott magatartástudomány. A megbirkózás egyéni és társadalmi stratégiái. Corvinus, Budapest. 1995. – 23. *Kopp, M. S., Skrabski, Á.:* Behavioural sciences applied to a changing society. Bibl. Sept. Art. Lib., Budapest. 1996. – 24. *Krug, R. S., Cass, A. R.:* Behavioral sciences. 4th ed. Springer, New York. 1995. – 25. *Luban-Plozza, B., Dickhaut, H. H.:* A Bálint-csoportok elméleti és gyakorlati kérdései. Animula, Budapest. 1998. – 26. *Matarazzo, J. D., Leckliter, I. N.:* Behavioural health: the role of good and bad habits in health and illness. In Topics in health psychology. Szerk.: Maes, S., Spielberger, C. D., Defares, T. és mtsa. Wiley, Chichester. 1988. – 27. *Metz, J. C. M., Stoelinga, G. B. A., Pels Rijcken, E. H. és mtsa:* Blueprint 1994: Training of doctors in the Netherlands, objectives of undergraduate education. University Public Office. University of Nijmegen, The Netherlands, 1994. – 28. *Miller, J. G.:* Toward a general theory for the behavioral sciences. Am. Psychol., 1955, *10*, 513-531. – 29. *National Institutes of Health:* Basic Behavioral Science Research for Mental Health. N. I. H. Publ. No 95-3682. 1995. – 30. *Niemi, P. M.:* Medical students' professional identity: self-reflection during preclinical years. Med. Educ., 1997, *31*, 408-415. – 31. *Pattishall, E. G.:* Behavioral sciences. McGraw Hill Internat., New York. 1993. – 32. *Pearce, S., Wardle, J.:* The practice of behavioural medicine. Oxford Science Publications, Oxford University Press, 1989. – 33. *Pikó B.:* A társadalomtudományok illetékessége a biomedicina számára. Valóság, 1999, *42*, 22-30. – 34. *Pikó B.:* Az egészségi állapot komplexitása és mérési lehetőségei. LAM, 1996, *6*, 474-477. – 35. *Pikó B.:* Teaching the mental and social aspects of medicine in Eastern Europe: Role of the WHO definition of health. Adm. Pol. Ment. Health, 1999, *26*, 435-438. – 36. *Resnick, R. J., Rozensky, R. H.:* Health psychology through the life span. Am. Psychol. Assoc.,Washington DC. 1997. – 37. *Selye, H.:* Stress in health and disease. Betterworth, Boston. 1976. – 38. *Selye, H.:* A syndrome produced by diverse noxious agent. Nature, 1936, *138*, 32-45. – 39. *Sierles, F. S.* (szerk.): Behavioral science for medical students. Williams Wilkins, Baltimore. 1992. – 40. *Sobel, D. S.:* Rethinking medicine: Improving health outcomes with cost-effective psychosocial interventions. Psychosom. Med., 1995, *57*, 234-244. – 41.

Steptoe, A., Doherty, S., Rink, E. és mtsai: Behavioural counselling in general practice for the promotion of healthy behavior among adults adults at increased risk of coronary heart disease: randomised trial. BMJ, 1999, *319*, 943-948. – 42. *Stoudemire, A.* (szerk.): Human behavior, An introduction for medical students. Lippincott Comp., Philadelphia. 1990. – 43. The Executive Council, The World Federation for Medical Education: International standards in medical education: assessment and accreditation of medical schools – educational programmes. A WFME position paper. Med. Educ. 1998, *32*, 549-558. – 44. *Tresolini, C. P., Shugars, D. A.:* An integrated health care model in medical education: interviews with faculty and administration. Acad. Med., 1994, *69*, 231-236. – 45. *Wiener, J. M., Breslin, N. A.:* The behavioral sciences in psychiatry. Williams Wilkins, Philadelphia. 1994. – 46. *Wilkerson, L. A., Irby, D. M.:* Strategies for improving teaching practices: a comprehensive approach to faculty development. Acad. Med., 1998, *73*, 387-396. – 47. *World Health Organisation:* Behavioural sciences learning modules. Division of Mental Health, Geneva. 1993. – 48. *World Summit on Medical Education:* Recommendations. World Summit on Medical Education. Edinburgh, 1993. – 49. *Wulff, H.:* The two cultures of medicine: objective factors versus subjectivity and values. J. Roy. Soc. Med., 1999, *92*, 549-552. – 50. *Yoels, W. C., Clair, J. M., Ritchey, F. J. és mtsa:* Role-taking accuracy in medical encounters: A test of two theories. Soc. Focus, 1993, *26*, 183-201.

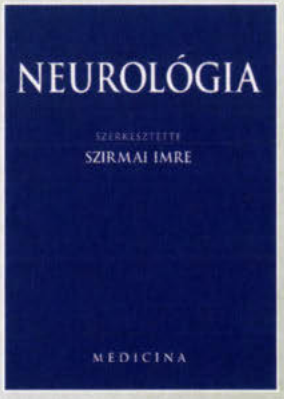
(Kopp Mária dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 4. 1089
e-mail: kopmar@net.sote.hu)

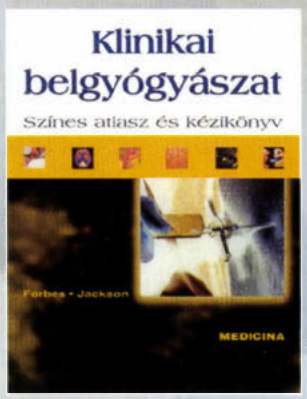
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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

COVEREX® 4 mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer

A COVEREX® alapú terápia* relatív rizikócsökkentő hatása a PROGRESS vizsgálatban[1]

PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY



*"**evidence based medicine**" 6105 beteg, nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált, prospektív vizsgálat. Követési idő átlag = 4 év.*

-28%* **az összes stroke esetén**

-33%* **a halálos kimenetelű, vagy rokkantsághoz vezető stroke esetén**

-24%* **az ischaemias stroke esetén**

-50%* **a haemorrhagias stroke esetén**

-38%* **a nem halálos MI esetén**

(*p<0.0001)

(1) *LANCET* 2001; 385:1033-1041

* perindopril ± indapamid

Rendelés előtt kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT. Termék Osztály
1106 Budapest, Hungária krt. 179-187. Tel.:469-2222, Fax: 383-9259, E-mail:marketing.opr@egis.hu

EGIS

Immunthrombocytopeniás purpura (ITP)

Udvardy Miklós dr.

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

Az immunthrombocytopeniás purpura (ITP) a hematológia klasszikus kórképeinek egyike, mely átlagos esetben, a kizárásos közelítési móddal (megakaryocytás, izolált thrombocytopenia) viszonylag egyszerűen diagnosztizálható. Gyermekkori (zömmel akut) és felnőttkori (zömmel krónikus) típusai jól ismertek. A gyermekkori akut esetek spontán gyógyhajlama rendkívül jó. A felnőttkori, ill. a krónikus esetek jelentős részében azonban corticosteroiddal sem érhető el gyógyulás vagy tartós javulás. A corticosteroidra refrakter esetekben a splenectomia, de újabban még részben kipróbálási fázisban levő egyéb kezelési módok is számításba jöhetnek. A splenectomiára is refrakter esetek ellátása jelenleg is nagy gondot jelent, s egyedi megítélést, komoly szakmai tapasztalatot igénylő feladat. Hasonlóképp nagy figyelmet és hozzáértést igényel az akut krízishelyzetek (nedves purpura – thrombocytopeniás krízis, terhesség és szülés, splenectomia, stb.) ellátása. Az összefoglaló közlemény a gyakorló orvos számára kíván támpontot nyújtani a standard ajánlatok rendszerezésével, ill. az újabb, ígéretes lehetőségek értékelésével, áttekintésével.

Kulcsszavak: idiopathiás thrombocytopeniás purpura, gyermek- és felnőttkori típus, thrombocytaellenes antitestek, diagnózis, kezelés, terhességi ITP

Immune thrombocytopenic purpura. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) belongs to the major classical entities of clinical haematology. Diagnosis is still based on documentation of „megakaryocytic thrombocytopenia" and exclusion of other factors, diseases. The childhood (mainly acute) and adult type (mainly chronic) seem to differ substantially, and run different prognosis as well as response to therapeutic measures. A lasting remission or cure is uncommon with corticosteroids alone in the chronic cases, so splenectomy is frequenty necessary and indicated. Standard therapy is poorly defined or established in splenectomy refractory cases, which situation requires experience, therapeutic skills and special care. There are many promising efforts to spare splenectomy, especially in younger patients. New standards are also recommended in ITP crisis situations (wet purpura, pregnancy and delivery, splenectomy, etc.). Standard as well as innovative approaches, focusing on clinical care, are briefly evaluated and reviewed in this report.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, childhood and adult type, antiplatelet antibodies, diagnosis, therapy, pregnancy

A ma idiopathiás thrombocytopeniás purpuraként (ITP) ismert kórkép első leírója 1734-ben *Werlhof* (32) volt. Werlhof a kórképet eredetileg morbus maculosus haemorrhagicusnak nevezte el, majd később morbus maculopapulosusként, ill. Werlhof-purpuraként említette a szakirodalom. Az ITP lényegét képező eltérést, a thrombocytopeniát *Georges Hayem* (16) figyelte meg és közölte elsőként.

A beteg plazmájában levő thrombocytopeniát okozó faktorokra *Harrington és mtsai* (14) hívták fel elsőként a figyelmet. 1951-ben heroikus önkísérlet, ill. további kísérletek során azt észlelték, hogy a betegtől származó plazma egészséges alanynak adva, majd ismétléskor másokban is thrombocytopeniát, purpurát idéz elő. *Kelton és mtsai* (18) ismerték fel elsőként, hogy e plazmatikus tényező thrombocytaellenes immunglobulin.

Definíció. Az ITP élénk vagy megtartott (bár az igényektől némiképp elmaradó) thrombocytaképzés ellenére kialakuló fokozott thrombocytasequestratio eredményezte thrombocytopenia. Oka thrombocytaellenes antitestek megjelenése s a vérlemezke felszínéhez kötődése, az antitest által borított thrombocyták sequestratiója a monocyta-macrophag rendszerben, főként a lépben. A vérkép általában a thrombocytopeniától eltekintve normális, jelentősebb splenomegalia nem észlelhető (4, 10, 24). A klasszikus idiopathiás vagy primer ITP mellett jól elkülöníthetők a másodlagos esetek. Az összefoglalás döntően a primer ITP-vel foglalkozik.

Epidemiologia. Gyakoriság: 1:10 000 lakos. Női túlsúly a felnőttkori (krónikus) típusban van, a nagyobb rész a második-harmadik életévtizedben jelenik meg.

Rövidítések: CLL = krónikus lymphoid leukemia; GpIb, GpIb/IIIa = thrombocyta felszíni adhezív glikoprotein-receptorok jelölése; DDAVP = arginin-vasopressin analóg; DIC = disszeminált intravascularis coagulatio; HELLP = súlyos praeeclampsiás szindróma (thrombocytopenia, haemolysis, májenzimeltérések); ITP = idiopathiás thrombocytopeniás purpura; PAIg = thrombocytaellenes antitest; RGD = Arg-Gly-Asp alapú thrombocytaműködést gátló molekulák; OPSI = fulmináns postsplenectomiás sepsis; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura; HUS = haemolyticus uraemiás szindróma;

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Osztályozás, típusok. Primer ITP-nek nevezzük azt a csoportot, amelyben másik, elsődleges betegség (alapbetegség) mint kiváltó ok nem azonosítható.

A *szekunder ITP* esetében valamilyen alapbetegség miatt alakul ki sequestratiós mechanizmusú immunthrombocytopenia: a legfontosabbakat az *1. táblázat* tartalmazza.

1. táblázat: Fontosabb szekunder ITP-s állapotok

SLE
AIDS
CLL
Autoimmun betegségek
Antifoszfolipid antitest szindróma egyes esetei
Vírushepatitis
Gyógyszerek:
- heparin
- chinidin
- digoxin
- alfa-interferon stb.

Gyermekkori típus: újabban elterjedő elnevezés (részben, bár nem teljesen az akut megjelölés helyett), a gyermekkori esetek 99,5%-a akut, 0,5%-a krónikus ITP-nek felel meg (20, 21).

A gyermekkori akut esetek zöme vírus vagy más ismert, és viszonylag jól azonosítható kiváltó okhoz (gyógyszer stb.) kötött, s jellemző a betegség kiváló spontán gyógyhajlama. Ilyen ismert vírus például az Ebstein–Barr-(mononucleosis infectiosa), cytomegalovirus, Parvovirus B-19, stb. Az autoantitestprofil heterogén, a thrombocyta felszíni epitópok elleni irányultsága kevéssé azonosítható a krónikus ITP-hez képest. A thrombocytopenia természetesen megakaryocytás (9, 21).

Felnőttkori típus dominánsan krónikus, a fertilis korú nőkben a leggyakoribb. Kisebb rész akut formának felel meg. Karakteres autoantitestpanel jellemzi. A thrombocytopenia ugyancsak megakaryocytás (11, 20).

Az akut és krónikus forma elkülönítése életkortól függetlenül is feltétlenül szükséges és elengedhetetlen, hisz mindkét típus minden életkorban előfordulhat. Az akut esetek zöme gyermekkori, a krónikusak többsége felnőttkori. Általánosan elfogadott elv szerint a három hónapnál hosszabb időtartamú thrombocytopenia az ITP krónikus voltát bizonyítja (11).

Patomechanizmus

A gyermek- és felnőttkori, ill. az akut és krónikus ITP patomechanizmusa hasonló. Mindkét esetben a thrombocyták ellen termelődik antitest, s azok a vérlemezkéket fedve thrombocyta-sequestratiót idéznek elő. A sequestratióért közvetlenül felelős sejtek a macrophagok. A sequestratio legfőbb helye általában a lép. A thrombocytaképzés megtartott, üteme különösen az akut esetekben a normálishoz képest fokozott (4). Ennek megfelelően az ITP az ún. megakaryocytás thrombocytopeniák prototípusa, azaz a csontvelő vizsgálata során a normálisnál általában nagyobb számú megakaryocyta látható. Bizonyos felfogás szerint azonban a thrombocytaképzés üteme így is lényegesen elmarad a kompenzációs igénytől. A thrombopoetinszint nem változik igazán jellegzetesen ITP-ben (17).

A főként gyermek- és fiatalkorban jelentkező akut ITP kiváltó oka többnyire jó eséllyel feltételezhető: vírusfertőzés, gyógyszer, allergia, kémiai ártalom, ritkán rovarcsípés stb. A felnőttkori, krónikus formában általában nem sikerül hasonló kiváltó ártalom azonosítása (4, 11, 19).

A felnőttkori esetekben a thrombocytaellenes antitest általában elég jól meghatározott, a vérlemezke felszínén lévő membránglikoprotein ellen irányul. A vérlemezke-funkció szempontjából meghatározó fontosságú kötőhelyek elleni antitestek szerencsére minden bizonnyal csak konformációváltozást idéznek elő a receptorokon, de nem blokkolják azok funkcióját, hisz ez esetben még sokkal súlyosabb vérzések jelentkeznének (lásd a diagnózis részben). A tapasztalat szerint – kivételes esetektől eltekintve – az ITP-s thrombocyták funkciója, aggregatiós készsége jó (4, 20). Az antitest lehet IgG, IgM vagy vegyes típusú, mely a kórkép súlyossága, prognózisa szempontjából vélhetően nem különösebben jelentős (22). Az akut ITP-ben a thrombocytaellenes antitest kevéssé karakterisztikus, kevéssé autoantitest jellegű, mint krónikus ITP-ben. Az antitest ilyenkor valamilyen külső antigén, epitóp (gyógyszer, hapten, víruskomponens) ellen termelődik, s egyfajta „laza keresztreakcióként" kötődik a thrombocytákhoz, kiváltva azok sequestrálódását (4, 20, 22).

Diagnózis

Tünetek. Jellemző, főként fiatalokban a jó általános állapot. A thrombocytopeniás purpurán kívül általában más eltérés nincs. A purpurák mellett kisebb suffusiók és maculosos eltérések is láthatók.

50 000/µl-es vagy ezt meghaladó thrombocytaszám esetén alig van vérzékenységi tünet, 30 000/µl-nél mérsékelt súlyosságú vérzékenység észlelhető, míg 20 000/µl-es vérlemezkeszámnál vagy az alatt súlyosabb, spontán vérzések megjelenése várható. 10 000/µl thrombocytaszám alatt életveszélyes vagy súlyos kimenetelű vérzés fenyeget. Az Ivy-féle (template) vérzési idő 30 000/µl-es thrombocytaszámnál vagy az alatt tetemesen megnyúlik (13). A haemostasis, coagulatio, fibrinolysis laboratóriumi tesztjeinek eredményei általában normálisak (4, 24, 29).

A súlyosabb vérzés lehet bőr-, nyálkahártya-, tápcsatorna-, szemfenék-, mélyebb lágyrész haematoma, ill. haematuria. A mucosát is érintő súlyos ITP-s thrombocytopeniás vérzékenységet szokás nedves („wet") purpurának nevezni. A vérzés súlyossága és veszélyessége nagyban függ a beteg életkorától, vérnyomásától, érrendszerének állapotától. Az akut ITP viszonylag kevésbé jár súlyos vérzékenységgel (24).

Az *EDTA-pseudothrombocytopenia* kizárása mindig fontos feladat. Ennek módja egyszerű, a kvalitatív vérképben ekkor a thrombocytaszám normális, akárcsak a citráttal vagy heparinnal alvadásgátolt plazmában.

Thrombocyta elleni autoantitest detektálása: a klasszikus PaIg (thrombocyta felszíni immunglobulin) szilárd fázisú ELISA gyakran pozitív, ritkábban álnegatív, ezért klinikai céllal való alkalmazása, diagnosztikus értéke, haszna a betegség követésében meglehetősen csekély. A modernebb PaIg vizsgálatok kétháromfázisúak, érzékenységük jobb, az esetek felében-kétharmadában diagnosztikusak, de sajnos még mindig nem elég specifikusak. Az autoantitest jelenlétének flow-cytometriás igazolására vannak törekvések, de a módszer viszonylagos egyszerűsége ellenére sem mentes az artefactum lehetőségétől, nem terjedt el rutinszerűen (22). A keringő thrombocyta-microparticululmok kimutatása nem kellően specifikus (6).

A felnőttkori, ill. krónikus esetekben az autoantitestek zöme a thrombocyta felszínén lévő glikoproteinreceptorok valamelyik határozott epitópja ellen irányul. A GpIb, ill. a Gp IIb/IIIa elleni antitestek mellett a vérzés inkább súlyosabb, az esetek nagyobb része lesz terápiarefrakter (4, 22). A további glikoproteinstrukturák elleni autoantitestek esetében a prognózis valamelyest kedvezőbb (6). A glikoproteinekkel reagáló antitestek szerencsés módon általában csak konformációváltozást idéznek elő a receptorstruktúrákon, s nem blokkolják azokat (22, 25, 31). Így például a IIb/IIIa elleni ITP-s antitest legtöbbször egyáltalán nem okoz olyan súlyos gátlást a vérlemezke-működésben mint például a ReoPro monoklonális anti-GpIIb/IIIa antitest vagy az ún. RGD típusú receptorblokkoló vegyületek. Az autoantitest lehet IgG vagy IgM típusú (7).

Az akut és gyermekkori esetekben a thrombocyta felszíni antitestek nem karakterisztikusak, többnyire exogén struktúra ellen irányulnak (vírus, gyógyszer), s valamiféle lazább keresztreakció révén kötődnek a vérlemezke kevéssé jól definiált felszíni struktúráihoz (19, 22, 25).

A keringő glicocalycin a thrombocytasequestratio során válik le a thrombocytafelszínről, a plazmában mérhető szintje a vérlemezke-destructióval arányos. A reticulált szerkezetű thrombocyták aránya megnő, ez szintén a sequestratio jele (6). Chromograninos inkubáció után a jelenség flow-cytometriával jól vizsgálható. A felsorolt kiegészítő vizsgálatok nem specifikusak, minden fokozott thrombocytasequestrational járó állapotban kóros eredményt adnak. Ezért használatuk seholsem vált a rutin diagnosztika részévé (15, 21, 31).

A diagnózis általában kizárásos alapú (6). A thrombocytopenia jelentős, izolált. A számottevő, fizikálisan észlelhető splenomegalia a diagnózis ellen szól. Kisebb, elsősorban a rutin ultrahangvizsgálat során észlelt 1–2 cm-es splenomegalia azonban gyakran előfordul. Minden formájában jellegzetes, megakaryocytás a csontvelő: az átlagosnál nagyobb számú, változatos megjelenésű megakaryocyta észlelhető. Akut ITP-ben általában jelentősebb a csontvelő vizsgálat során észlelhető megakaryocytaszaporulat, mint a krónikus esetekben (7, 11). A gyermekkori esetekben, ha a kép nem különösen súlyos, s a thrombocytopenia izolált, nincs splenomegalia, szisztémás betegségre utaló jel, úgy általában nem tartják feltétlenül szükségesnek a csontvelővizsgálat elvégzését sem (7, 25).

Törekedni kell a szekunder esetek kizárására (HIV-szerológia, LE-jelenség, antifoszfolipid antitest kimutatása stb.).

A plazma thrombopoetin szintje ITP-ben változatosan alakul, az eredmény általában nem különösebben informatív (26). A csontvelői thrombopoetinszint jól korrelál a megakaryopoesis ütemével, s a refrakter krónikus esetekben alacsonyabb lehet, akárcsak a thrombopoetin-specifikus mRNS szintje. A csontvelői stroma thrombopoetin vizsgálat azonban invazív, technikája még nem kellően kidolgozott, s kérdéses, hogy az esetenként így felismert eltérésnek tudunk e klinikai, ill. terápiás jelentőséget tulajdonítani (17).

Elkülönítő diagnózis: a differenciáldiagnosztikus megfontolásokat igénylő fontosabb megakaryocytás thrombocytopeniás állapotokat a következő felsorolás tartalmazza:

- TTP/HUS,
- Evans-szindróma,
- HELLP, praeeclampsia,
- akut DIC.

A TTP/HUS, HELLP-szindrómáról és elkülönítő diagnosztikájáról több hazai közlés is született. A hemolysis, veseelégtelenség, idegrendszeri tünetek, a beteg súlyos állapota segít az elkülönítésben, a részleteket illetően a közleményekre hivatkozunk (30).

Az Evans-szindróma jóval kevéssé közismert entitás. *Evans és mtsai* 1951-ben írták le a primer thrombocytopeniás purpura és a szerzett haemolytikus anaemia társulását (Evans-szindróma, cit.: 23). A haemolysis immun eredetű, a direkt Coombs-próba rendesen pozitív. Általában neutro- és lymphopenia is van, s az ok a gyermekkori esetekben granulocyta- és lymphocytaellenes autoantitestek képződése. Ez lehet izolált, de társulhat SLE-hez, más autoimmun kórképhez, májbetegséghez stb. is. A betegség spontán remissziókra és relapsusokra hajlamos, általában jól reagál steroid adására, de a splenectomia csak ritkán eredményez javulást. A haemolysis, a Coombs pozitivitás nagyban megkönnyíti a differenciáldiagnosztikát (23).

Kezelés

Gyermekkori ITP. A gyermekkori, egyértelműen akut ITP-s esetek egészen túlnyomó része prospektív felmérések szerint kezelés nélkül is gyógyul, a kezelt és kezeletlen betegek gyógyulása, szövődményei, kórlefolyása lényegében azonos (9).

A 20 000/μl alatti thrombocytaszám esetében azonban 1 mg/kg prednisolone adását tartják szükségesnek (inkább a biztonság kedvéért). Az Egyesült Álla-

mokban, Nyugat-Európában egyre gyakrabban adnak ismételten is vénás immunglobulint gyermekkori akut ITP-ben is, bár ennek haszna, értelme ez esetben néha kérdéses lehet (7, 19).

A ritka gyermekkori krónikus esetekben steroidra is szükség van, s az esetek jelentős része gyermekkorban is steroidra refrakterré válik (19). Ez esetben elsősorban ismételt immunglobulin, ill. anti-D-savó alkalmazása jön számításba, mindaddig, amíg a splenectomia megfelelő életkorban, biztonsággal elvégezhető (l. splenectomia rész). Érdekesek azok az adatok, melyek szerint immunglobulin ismételt adása mellett a gyermekkori krónikus ITP-s betegek egy részében tartós remisszió is kialakulhat (19).

Felnőttkori ITP. Az esetek túlnyomó része krónikus lefolyású. A felnőttkori akut esetekre vonatkozó elvek hasonlóak a gyermekkori ITP kezelésénél leírtakkal (10, 11).

Az alapkezelés az 1 mg/kg corticosteroid, általában prednisolone, esetleg ekvivalens dózisú methylprednisolone vagy dexamethasone (11). A betegek valamivel több, mint fele reagál a thrombocytaszám emelkedésével a kezelésre, többnyire két héten belül. Ha hat-nyolc hét prednisolone-kezelés ellenére sem jelenik meg thrombocytaszám-növekedés, úgy az ITP steroidrefrakternek tartható. A kezdetben steroidra reagáló esetek nagyobb részében a thrombocytopenia a kezelés folytatása során, ill. a steroiddózis redukciójakor visszatér, jelezvén, hogy az ITP átmeneti steroidadással nem volt rendezhető (4, 10). Összességében a steroidra tartósan javuló, gyógyuló (a steroid elhagyását is lehetővé tevő) krónikus ITP-s esetek száma elég csekély, legfeljebb az esetek 10–15%-a (4, 19).

A steroidrefrakter (6–8 hetes steroidkezelésre nem reagáló, vagy jelentős fenntartó steroid dózist igénylő betegek) felnőttkori, krónikus ITP-s esetekben a második terápiás lépés a splenectomia (4, 11). A splenectomia ismert módon várhatóan legfeljebb az esetek kétharmadában eredményez gyógyulást vagy tartós javulást (24, 25, 29). Régi orvosi tapasztalat szerint a splenectomia eredményessége azokban a betegekben valamelyest jobb, akikben legalább átmenetileg volt jelentősebb thrombocytaszám-növekedés a steroidkezelés során (29). A splenectomia körülményeivel, a műtéthez szükséges thrombocytaszám biztosításával, a postsplenectomiás időszakkal, a beavatkozás egyéb következményeivel a közlemény splenectomiával kapcsolatos része foglalkozik.

Az immunglobulin, anti-D-savó adása csak átmeneti, rövid tartamú thrombocytaszám-emelkedést biztosít (3). A kezelések ismételhetők, de általában nem alkalmasak a splenectomia kiváltására felnőttkori, krónikus ITP-ben (11). Egyre újabb szerek és kombinációik jelennek meg a krónikus ITP kezelésében, nem kis részben a splenectomia elkerülésének gondolatával. Sajnos eddig egyik törekvés sem olyan sikeres (vagy kevés még a tapasztalat), hogy a splenectomia indikációjával kapcsolatos klasszikus, hagyományos állásfoglalás megváltoztatása szükséges vagy megengedhető lenne. A splenectomia után is refrakter ITP-ben használt erőteljes immunszuppresszió (például ciclosporin-A) splenectomia nélküli alkalmazása alapvetően ugyancsak helytelen megoldásnak tartható (25).

Terhességi ITP és kezelése. A korábban (akár gyermekkori, akut vagy krónikus) gyógyult vagy remisszióban levő ITP-s terhesben a graviditás során elég gyakran kiújulhat az ITP. Természetesen az ITP (krónikus) a terhesség során olyanokban is gyakran megjelenik, akiknek korábban nem volt ITP-je (11, 25).

A terhesség során megjelenő thrombocytopeniának sokféle oka lehet. Az ITP és az egyéb okú terhességi thrombocytopenia elkülönítése rendkívül fontos, de szerencsére általában nem különösebben nehéz feladat (11, 12). Ismert az ártatlan és következmény nélküli terhességi thrombocytopenia, mely többnyire mérsékelt fokú, spontán javul, a terhesség kiviselését és a szülés folyamatát nem zavarja. Ez a terhességi thrombocytopeniák mintegy háromnegyedét teszi ki (6). Thrombocytopeniával járhat az akut terhességi zsírmáj, melyben a klinikai kép előterében a súlyos, fulmináns lefolyású májelégtelenség áll. Praeecclampsia, gestosis is – a súlyosabb esetekben – thrombocytopeniával járhat, ekkor nemegyszer haemolysis, LDH-aktivitás-fokozódás is észlelhető (HELLP-szindróma). A terhességi haemolyticus uraemiás szindróma szintén több szervrendszert érint: haemolysis, veseelégtelenség, esetleg idegrendszeri tünetek is észlelhetők (12, 30).

A terhességi ITP diagnózisa szintén az izolált, megakaryocytás thrombocytopenia kimutatásán, a differenciáldiagnosztikán, s végsősoron a kizárásos módszeren alapul (4, 6, 11).

A terhességi ITP bizonyítottan leghatékonyabb kezelése elméletileg a splenectomia. Ez csak a terhesség viszonylag körülhatárolt, korai periódusaiban alkalmazható, s akkor is ritkán van rá szükség. Hatékonysága ellenére visszaszorulóban van a terhességi ITP-ben végzett splenectomia, mely a nem steroidrefrakter esetekben vagy különösen első terápiaként (steroid helyett) nem igazán szerencsés vagy helyes választás (10).

Az 1 mg/kg prednisolone kb. hasonlóképp hatékony terhességében, mint a felnőttkori ITP-ben. Ha van idő, ma még mindig az elsődleges választás lehet, s bár a steroid adásának lehetnek hátrányos magzati és anyai (hypertonia) hatásai is, de ezek szerencsére nem jelentősek. Emellett egyre inkább elterjed a nagy dózisú vénás immunglobulin adása terhességi ITP-ben is, akár ismételt alkalmazással, különösen a harmadik trimeszterben, s a szülés előtt (25, 29).

Ha a szülés előtt thrombocytopenia van (kezeletlen vagy steroidrefrakter eset), úgy a szülés várható időpontja előtt 5–7 nappal standard dózisú vénás polivalens immunglobulinkezelést kell végezni (25). Ezt követően a thrombocytaszám normalizálódik, s a szülést – hacsak azt specifikus, egyéb szülészeti ok nem indokolja – per vias naturales, standard módon kell vezetni (11, 12). Az *ITP-ben jobb a császármetszés* dogma nem állta meg a helyét, alkalmazása inkább hátrányokkal jár, s előnyei semmiképp sem bizonyíthatók (12). A császármetszést a magzati thrombocytopenia (lásd alább) vélelme vagy gyanú-

ja sem indokolja, ugyanis az újszülött intracranialis vérzésének gyakoriságát a beavatkozás önmagában nem befolyásolja (11). A harmadik trimeszterben a 30 000/µl-es vérlemezkeszám minden szempontból kielégítő, s többnyire a szüléshez is elég. Az 50 000/µl thrombocyta-szám mellett a biztonság már teljes, szükség esetén (ha azt az ITP-től független szülészeti ok indokolja!) császármetszés is végezhető (12). Epiduralis érzéstelenítés esetén az ennél is nagyobb thrombocytaszám jogos elvárás lehet.

A thrombocytaellenes antitestek átjuthatnak a placentán (33). A magzat ennek megfelelően thrombocytopeniás lehet. A magzati thrombocytopenia nem feltétlenül arányos vagy párhuzamos az anya thrombocytaszámával. A magzati fejbőrből vett vérmintából történő thrombocytaszámolás nem ad megbízható eredményt, a hiba ± 50%-ra tehető. Ugyanakkor az eljárás invazív, megterhelő, a magzatot szükségtelenül veszélyezteti, a kapott információ értéke pedig csekély. Nem sokkal megbízhatóbb az ugyancsak rendkívül invazív köldökzsinór-punctióból nyert vérből történő vérlemezkeszám-meghatározás sem (33). A hematológia felfogása szerint nem érdemes, s nem is szabad a magzat fejbőréből vagy percutan köldökzsinórvérből történő thrombocytaszámlálásra törekedni.

ITP-s terhes újszülöttjében megjelenhet átmeneti, passzív thrombocytopenia (33), mely szerencsére ritkán okoz komolyabb vérzést, s a vérlemezkeszám 2–3 hét alatt spontán javul. Az újszülött iv. immunglobulin-kezelésére ilyen esetben csak rendkívül ritkán kell sor kerüljön (28). A születéskor észlelhető súlyos újszülöttkori thrombocytopenia valójában meglehetősen ritka: az 5000/µl alatti thrombocytaszám az esetek kevesebb, mint 5%-ában fordul elő. Ha intracranialis vérzésre van adat (CT!), úgy a nagy dózisú immunglobulin, thrombocytapótlás stb. feltétlenül szükséges (19).

Logikus lenne azt gondolni, hogy az ITP-s anya ismételt, harmadik trimeszterbeli immunglobulin-kezelése még akkor is indokolt, ha az anya aktuális thrombocytaszáma már elfogadható tartományban van (12). Az indok a feltételezések alapján a magzat védelme az újszülöttkori thrombocytopeniától. Nincs azonban olyan tanulmány, mely a fenti hipotézist meggyőző módon igazolná (12). Felvethető, hogy az anyai antitestek kiválasztódnak az anyatejbe, nincs azonban bizonyító értékű adat arra, hogy ez az újszülöttben thrombocytopeniát vált ki vagy tart fenn.

A splenectomiáról

A splenectomia tartós hatékonysága steroidrefrakter ITP-ben alig haladja meg a 60%-ot (11, 14, 25, 29). A postsplenectomiás thrombocytosis (általában néhány nappal a műtét után) kedvező jel, de nem garantálja biztonsággal a tartósan normális thrombocytaszámot. A refrakter esetek egy részében ki sem alakul számottevő thrombocytosis a splenectomiát közvetlenül követő időszakban sem (25). A műtét után néhány héten belül jelentkező relapsus oka lehet a melléklép kompenzatorikus megnagyobbodása, s lépszerű sequestratiós aktivitása (ekkor ultrahanggal is gyakran kimutatható méretűre nőhet). A vörösvérsejtekben splenectomia után megjelennek a Howell–Jolly-testek (ez a normális). Ha ezek az újabb thrombocytopeniával egyidőben eltűnnek, úgy melléklép jelenlétére érdemes gondolnunk (10). A Jolly-testek megléte azonban nem zárja ki a melléklép megjelenését. A lien accessoriust érdemes második műtéttel eltávolítani, ha a beteg thrombocytaszáma a splenectomiára jól reagált.

A splenectomiához szükséges thrombocytaszám az elektív műtét előtt 4–6 nappal adott nagy dózisú vénás immunglobulinnal (lásd iv. immunglobulin-kezelés részt) biztosítható a legjobban és biztonságosan (25, 29). Az anti-D-savó e célra kevéssé alkalmas, hisz az iatrogen haemolysis nem előnyös a műtéti időszakban. Az immunglobulin-refrakter esetben (azonban ekkor mindig kérdéses, hogy valóban ITP-e a diagnózis) a műtét időpontjában, pontosabban a lép artéria és véna lekötésekor adott 1 E/10 ttkg thrombocytatranszfúzió alkalmazása hatásos lehet. Tapasztalat szerint azonban a 30 000/µl-es thrombocytaszámnál is jól elvégezhető a splenectomia, főleg ha az Ivy-idő nem lényegesen megnyúlt. A DDAVP ekkor valamelyest rövidíthet a vérzési időn. Az 50 000/µl-es vérlemezkeszám már teljes biztonságot eredményez a műtéthez.

Az utóbbi években nagyszámú közlés jelent meg a laparoscopos splenectomia előnyeiről (8). Ehhez jó thrombocytaszám és jelentős sebészi, ill. laparoscopos tapasztalat szükséges.

A splenectomia utáni fokozott fertőzésveszély, fulmináns lefolyású pneumonia, ill. a fulmináns postsplenectomiás sepsis (OPSI szindróma) jól ismert veszélyek. A pneumococcus és egyéb vaccinatiós lehetőségek alkalmazása rendkívül fontos. A pneumococcus vaccina is (akárcsak az anti-D-savó) nálunk muscularis injekcióként alkalmazható, ami megnehezíti az optimális alkalmazást, hisz ezt ideálisan a műtét előtt meg kellene kapnia a betegnek (de akkor a thrombocytopenia miatt intramusculáris injectio nem adható). A splenectomia vascularis, egyéb hatásait egyre többen tanulmányozzák, de ennek részletei meghaladják a jelen összefoglaló kereteit (11).

Gyermekkori ITP-ben ritkán kell splenectomiát végezni, de a ritka krónikus esetekben mégis egészen kivételesen sor kerülhet rá. Az ideális helyzet az, ha 17–18 éves kor után kerül erre sor. Jók az eredmények (az immunitás egyedfejlődése ekkora már jól kialakul) 14 éves kor után is (20). Nyolcéves kor alatt csak rendkívül nyomós ok, különleges szakértelem és elővigyázatosság mellett végezhető splenectomia. A kora gyermekkori krónikus ITP-ben steroiddal, ismételt immunglobulin- vagy anti-D-adással próbálnak időt nyerni, általában sikerrel (6).

A splenectomia nagy, radikális műtét, komoly postsplenectomiás következményekkel. Ennek ellenére ma sincs igazán jobb vagy kíméletesebb megoldás a felnőttkori, krónikus, steroidrefrakter esetek kezelésére (5). A lépirradiatio nem vált be ITP-ben (1). A ciklofoszfamid vagy a ciklosporin-A tartósabb alkalmazása legalább annyira megterhelő, mint a splenec-

tomia. Az is világos azonban, hogy számos újabb szert próbálnak ki különféle tanulmányokban (5), részben azzal a céllal, hogy a splenectomia elkerülhető legyen (lásd kísérletes szerekkel foglalkozó rész).

Thrombocytopeniás krízis

Nagy dózisú intravénás immunglobulin: szinte valamennyi ITP-s esetben hatásos. A leginkább elfogadott dózis a 2 g/kg, két egymást követő napon, egyenlő adagban (1–1 g/kg) adva vénásan (3, 11, 19). Valószínűleg ez jobb kezelési mód, mint a 4 napra elosztott adást alkalmazó, némiképp korábbi protokoll. A thrombocytaszám-emelkedés általában 4–5 nap után várható és legfeljebb 1–2 hétig tart. Néhány esetben az ismételt immunglobulinadás után tartósan normálissá vált a thrombocytaszám, de ez alkalmasint a krónikus típusú betegségben ritkán elforduló spontán remisszió eredménye is lehet.

A vérlemezkeszám emelkedése, annak gyorsasága dózisfüggő, ezért általában a 2 g/kg-nál kisebb adagok alkalmazását ma kevéssé ajánlják. Sajnos a vérlemezkeszám javulásának tartóssága és a dózis között ilyen összefüggés nem létezik. Fontos tudnunk, hogy az ismételt immunglobulinadás általában olyan hatásos, mint az első (11). A kezelés splenectomia után is jól alkalmazható (az anti-D-savó nem).

A kezelés polivalens immunglobulinnal történik, a hatásmechanizmus a polivalens antitest okozta macrophagblokkolás, ill. anti-idiotipus antitest hatása lehet. Csaknem minden beteg jól reagál az immunglobulinkezelésre. A kezelés sajnos költséges, s nem ritka a mellékhatás, láz sem. Ezzel együtt az ITP-ben alkalmazott leghatékonyabb, krízishelyzetekben egyik legmegbízhatóbb eljárássá vált (29)

Anti-D-savó (WinRho néven érhető el külföldön). A vénás immunglobulinnal hatékonyságát, a hatás kialakulásának gyorsaságát, tartamát tekintve közel egyenértékű kezelési mód (4, 11, 25). Hatásának lényege az, hogy az Rh-pozitív ITP-s betegben az anti-D-savó 50–75 μg/kg adagja jól szabályozott, limitált haemolysist idéz elő. A haemolysis blokkolja a macrophagokat, s így – átmenetileg – leáll a thrombocytasequestratio. Az anti-D-savó hatása ritkán hosszabb két hétnél. Sok központ hosszabb időn keresztül, ismételten alkalmazza a kezelést, mely azonban idővel anaemia kialakulásához vezethet. Az anti-D-savó splenectomia utáni adása értelmetlen, nem ajánlott, veszélyes is lehet, thrombocytopeniát javító hatása a lép eltávolítása után általában már nehezebben kiszámítható.

Sajnos a nálunk elérhető anti-D-készítmény az ITP kezelésére nem igazán alkalmas (nem is törzskönyvezett ITP-re), elsősorban azért, mert a szert intramuscularisan kell adni.

Nagy dózisú methylprednisolone, ill. dexamethasone. Az 1–1,5 g/nap iv. methylprednisolone, ill. az ekvivalens dózisú iv. dexamethasone az ITP-s esetek több, mint háromnegyedében a nagy dózisú immunglobulinhoz hasonló, kb. egyhetes thrombocytaszám emelkedést eredményez. A hatás talán kevéssé jól kiszámítható, mint az immunglobulinkezelésnél, előnye azonban az, hogy valamelyest gyorsabban alakul ki a vérlemezkeszám emelkedése (11).

Thrombocytatranszfúzió. A thrombocytapótlás általában hatástalan ITP-ben, a vérlemezkeszám emelkedése nagyon rövid ideig, gyakran csak fél óráig tart. Az idegen thrombocyta akár elő is segítheti a további thrombocytaellenes autoantitestképzést, s ezzel esetleg ronthatja is az alapbetegség lefolyását, további kezelésének esélyeit. Mégis a súlyos thrombocytopeniás vérzés, nedves purpura (mucosa, szemfenék stb.) esetén a thrombocytapótlás lehet az egyik frappáns megoldási lehetőség, amelyet krízishelyzetben, egyéb, hatékonyabb, kellően gyors hatású lehetőségek hiányában feltétlenül alkalmaznunk kell. Érdekes módon, kivétel erősíti a szabályt, néhány esetben a thrombocytapótlás hatása valamelyest tartósabb lehet (4, 11, 12).

Kombinált kezelés. A súlyos, nedves purpurával, idegrendszeri vérzéssel járó ITP-s thrombocytopeniás krízisben a nagy dózisú vénás steroid, immunglobulin, vincristin, thrombocytapótlás, anti-D-savó, esetleg plasmapheresis kombinált alkalmazására vannak ajánlások (20).

Refrakter ITP kezelése splenectomia után

A refrakter eset nagy gond, de tudnunk kell, hogy a thrombocytopenia ekkor már valamelyest kevéssé okoz vérzékenységi tüneteket, mint splenectomia előtt. Ezen empirikus megfigyelés tudományos magyarázata nehezen értelmezhető. Mégis, a kb. 50 000/μl vagy afeletti thrombocytaszám mellett általában nem szükséges gyógyszeres kezelést végezni.

Corticosteroid visszaadása. Gyakran jó vagy kielégítő thrombocytaszámot eredményez. Sajnos ehhez gyakran tartós corticosteroidbevitelre van szükség. A splenectomia után refrakter ITP gyógyszeres kezelésében az első számú választás (ha nincs komoly ellenjavallata). Az azathioprin (Imuran) nem mindig váltja ki a steroidot refrakter ITP-ben (11, 25, 29).

Vincristine. A refrakter ITP kezelésében sorrendben a steroidadás utáni második lehetőségként is ajánlható, általában steroiddal kombinálva. 1–1,5 mg Vincristine adható, mely nem rontja a thrombocytopeniát, sőt az esetek egy részében 10–14 nap alatt thrombocytaszám-emelkedés alakulhat ki, mely akár tartós is lehet. A kezelést szokás 3–4 hét múlva ismételni, más protokollban hetente adják hat héten keresztül. A tartós jó minőségű válasz sajnos ritka. A valószínű hatásmechanismus a thrombopoetinképzés serkentése lehet. A vinblastine a vincristin kb. azonos értékű alternatívájának tekinthető refrakter ITP-ben is (11, 20, 29).

Azathioprine. 4–6 hét alatt fejt ki hatást, jó fenntartó szer. A cyclophosphamide orális adagolása az esetek mintegy harmadában hatékony, a napi 1 g/m^2 dózis egyfajta *ultimum refugium* lehet a mindennel dacoló esetekben (4, 29).

Ciclosporin-A. A steroid, steroid + vincristine-re refrakter esetekben a leginkább hatékony, harmadikként választható eljárás. Többnyire viszonylag kis adagok is elegendőek, de ügyelni kell a szer mellék-

hatásaira, veszélyeire, elsősorban a nephrotoxicitásra, s a gyógyszerszintek pontos mérésére (29).

Danazol. Androgen jellegű vegyület, mely ITP-ben az esetek kétharmadában javuló thrombocytaszámot eredményez. Vélt hatása az immunglobulin Fc-receptorok blokádja, ill. a steroidok aktív formájának keringésben tartása, ugyanis gátolja a steroid – steroidkötő-fehérje kapcsolódást. Refrakter ITP-ben a thrombocytaválasz jóval csekélyebb arányban fordul elő, s tartóssága is kérdéses. A hosszabb távú szedés számos androgen mellékhatással jár (4, 25).

Kísérletes szerek, eljárások

Nagyszámú újabb próbálkozás van a vérlemezkeképzés serkentésére, az autoantitestképzés gátlására, immunszuppresszióra, serkentésre és egyéb hatásmechanismusokra támaszkodva. A próbálkozások száma jelzi a refrakter ITP kezelésének nehézségeit („tricky disease"), s egyben az új eljárások száma azt is jelzi, hogy igazán nagy áttörést eddig egyik sem hozott (2). A monoklonális antitest út, a mostani vagy újabb próbálkozások lehetnek azok, amelyek mégis a leginkább ígéretesnek gondolhatók.

Anti-CD20. B-lymphocyta-ellenes *monoklonális* antitest, melyet egyre szélesebb körben alkalmazunk a non-Hodgkin-lymphoma kezelésében, egyre inkább akár első vonalbeli szerként is. E hatás alkalmas lehet az autoantitestképzés megállítására is. Két kisebb tanulmány (mindkettő kongresszusi kivonat) adatai ismertek, összesen 29 kezelésről. Az egyik tanulmányban a refrakter ITP-sek fele, a másodikban harmada válaszolt thrombocytaszám-emelkedéssel a kezelésre (27). A kezelés biztonságos, nagyon ígéretes, de a rövid idő és a kis esetszám miatt óvatosság szükséges.

Anti-CD40. A T-sejt antigénprezentáció hatására termeli a CD40 ligandproteint, mely a B-sejteken levő CD40-hez kötődve azokat antitesttermelésre készteti. A feltételezés szerint az anti-CD40 monoklonális antitest e kötés gátlásával csökkentheti a thrombocytaellenes antitestképződést. Eddig 29 ITP-s esetben történt próbálkozás: 7 beteg válaszolt vérlemezkeszám-emelkedéssel, de 2-ben viszonylag hamar relapsus alakult ki. Néhány esetben lokális vagy távolabbi thrombosis lépett fel, ezért a szer további kipróbálása szünetel (20).

Helicobacter eradicatio. Olasz csoport csak részben publikált adatai szerint a refrakter ITP-s betegekben 40% felett találtak H. pylori pozitivitást (mely nem nagyobb a lakosságban amúgyis várható aránynál), s az eradicatio hatására 12 esetből 4-ben normális thrombocytaszám jelent meg. Ezen esetek száma nagyon kicsi, de izgalmas a megfigyelés, korai lenne azonban bármiféle következtetés levonása. Az elképzelés szerint a H. pylori infekció egyes ITP-s esetekben valamilyen módon elősegítheti a thrombocytaellenes autoantitestképződést (20).

Thrombopoetin. Ha szintje nem emelkedett (azaz nem elég a megakaryocytaprodukció a sequestratio ellensúlyozására), úgy adása logikus lenne, ill. lehetne. Hatás mintegy tíz nap után várható, vélhetően csak az esetek kisebbik részében. A thrombopoetin ellen hamar antitest képződik, s ez a tartós alkalmazást valószínűleg gátolná. Ez történt egy fázis I. tanulmányban is, a vizsgált személyek jelentős részében a thrombopoetinellenes antitestek okozta thrombopoetingátlás ugyanis felülmúlta az exogén thrombopoetin hatásait, thrombocytopenia és thrombocytopathia jelent meg. Ezért a tanulmányt 1998-ban leállították. Ezzel együtt abbamaradtak a refrakter ITP-ben elindult próbálkozások is (10).

IL-11. Cytostaticum okozta thrombocytopenia kezelésére alkalmas. Refrakter ITP-ben nincs elég tapasztalat (10).

Kezelés autológ haemopoeticus őssejttel. Érdekes módon egy tucatnyi, minden konzervatív próbálkozásra refrakter, nedves purpurával járó krónikus ITP-s esetekben sikert értek el autológ őssejtek transzplantációjával, de ennek értéke, a jó hatás tartóssága, értelmezhetősége sem könnyen vagy teljesen ítélhető meg. Az eljárás a szokásos autológ őssejt átvitel, a gyűjtött és tárolt őssejteket *in vitro* kezelik, az (auto)antitesttermelő sejtek eltávolításának céljával, majd a szokásos, nagy dózisú kemoterápia, esetleg irradiatio után adják vissza. A 12 így kezelt beteg közül hat reagált a kezelésre, 4-ben normálissá vált, 2-ben jelentősen javult thrombocytaszámmal (10, 20).

Az *interferonkezeléssel* számos, viszonylag kis felmérés foglalkozott refrakter ITP-ben. Beszámoltak javulásról, de ez kevesebb az esetek felénél, s az eredmény sem igazán tartós (11).

A *Dapson* antileprás szer, kipróbálása refrakter ITP-ben folyamatban van (10).

Mycofenolat-Mofetil (Cellcept). A máj- és vesetranszplantáció utáni rejectio kezelésére kiterjedten alkalmazott szer. Egy német csoport kongresszusi anyagában 15, túlnyomó többségét tekintve refrakter ITP-s szerepel: normális vagy javuló thrombocytaszámot észleltek kilenc esetben, de az eredmények hosszabb távon nem ismertek (20).

Fehérvérsejt Fc-receptor-ellenes monoklonális antitest (MDX-33). A fehérvérsejt Fc-receptor blokkolása megakadályozhatja az autoantitesttel borított thrombocyták phagocytosisát. A refrakter ITP-s betegek klinikai válasza nagyon jó, 3–7 nappal a monoklonális antitest adása után emelkedik a vérlemezkeszám, de a hatás kb. egy hónap alatt el is múlik. Az Fc-receptor monoklonális antitestes blokkolása az anti-D-savó hatásával egyenértékű, annak egy vélhetően kedvezőbb alternatívája lehet, mely a jövőt tekintve feltétlenül ígéretesnek tartható (10, 20, 29).

Immuntolerancia indukciója. Az immunitás azon tulajdonságára támaszkodik, hogy az orálisan bejuttatott antigén általában nem immunogén, hanem toleranciát vált ki (tolerogén). Jelentős erőfeszítések történnek a thrombocyta felszíni autoantigének orális bevitelének megoldására, a hatás vizsgálatára. A törekvések és az állatkísérletek korai eredményei biztatónak látszanak, de humán felmérés eredményei még nem ismeretesek.

Staphylococcus protein A abszorpció. Apheresis technikával (Exorcim technika) az eljárás alkalmas lehet az autoantitesek megkötésére. A klinikai válasz általában elég jó, de gyakran nem elég tartós (2).

Számos további szert, ill. módszert kipróbáltak. Ilyenek az ascorbinsav, colchicin, heparin, kis molekulatömegű heparin, plasmapheresis (2). A felsorolt vegyes hatású szerek száma, tarkasága jelzi értéküket, jelentőségüket refrakter ITP-ben.

IRODALOM: 1. *Baluth, J., Fisher, S., Henry, D. és mtsa:* The role of splenic irradiation in treating Hiv-associated immune thrombocytopenia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, *45*, 457-460. 2. *Buskard, N., Rock, G., Nair, R.:* The Canadian experience using plazma exchange for immune thrombocytopenic purpura. Canadian apheresis group. Transfus. Sci., 1998, *19*, 295-300. – 3. *Bussel, J., B., Pham, L., C.:* Intravenous treatment with gammaglobulin in adults with childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Vox Sang., 1987, 52, 206-211. – 4. *Bussel, J., B.:* Overview of idiopathic thrombocytopenic purpura, new approach to refractory patients. Semin. Oncol., 2000, *27*, 91-99. – 5. *Bussel, J. B.:* Splenectomy-sparing strategies for the treatment and long term maintenance of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Semin. Hematol., 2000, *37*, S1-S4. – 6. *Chong, B. H., Keng, T. B.:* Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Semin. Hematol., 2000, *37*, 249-260. – 7. *De Mattia, D., Del Principe, D., Del Vecchio, G., C. és mtsai:* Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and tretament. Haematologica, 2000, *85*, 420-424. – 8. *Delaitre, B., Champault, G., Barrat, C. és mtsai:* Splenectomie laparoscopique pour maladies hematologiques, etude de 275 cas. Societe Francaise de Chirurgie Laparoscopique. Ann. Chir., 2000, *125*, 522-529. – 9. *Dickerhoff, R., Ruecker, A.:* The clinical course of idiopathic thrombocytopenic purpura in children who did not receive iv. immunoglobulins or sustained prednisone treatment. J. Pediatr., 2000, *137*, 629-632. – 10. *George, J, N., Kojouri, K., Perdue, J. J. és mtsa:* Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Semin. Hematol., 2000, *37*, 290-298. – 11. *George, J. N., Woolf, S. H., Raskob, G. E.:* Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults, American Society of Hematology. Ann. Med., 1998, *30*, 38-44. – 12. *Gill, K. K., Kelton, J. G.:* Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Semin. Hematol., 2000, *37*, 275-289. – 13. *Harker, L. A., Slichter, S. J.:* The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. N. Engl. J. Med., 1972, *287*, 155-159. – 14. *Harrington, W. J., Minnich, V., Hollingsworth, J. W. és mtsa:* Demonstration of thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J. Lab.Clin. Med., 1951, *38*, 1-10. – 15. *Hayashi, S., Oshida, M., Kiyoi, T. és mtsai:* Comparison of reticulated platelet count with plasma glycocalicin concentration as a marker of platelet turnover in patients with thrombocytopenic disorders. Rinsho Ketsueki, 2000, *41*, 705-711. – 16. *Hayem, G.:* Du purpura. Presse Méd., 1895, *2*, 233-235. – 17. *Hirayama, Y., Sakamaki, S., Matsunaga, T. és mtsai:* Concentration of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anaemia and essential thrombocythaemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. Blood, 1998, *92*, 46-52. – 18. *Kelton, J. G., Neame, P., B., Gauldie, J. és mtsa:* Elevated platelet associated IgG in the thrombocytopenia of sepsis. N. Engl. J. Med., 1979, *300*, 760-764. – 19. *Lilleyman, L. S.:* Management of childhood ITP. Br. J. Haematol., 1999, *105*, 871-875. – 20. *Lilleyman, L. S.:* Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Bailliere Clin. Haematol., 2000, *13*, 469-483. – 21. *McMillan, R.:* Autoantibodies and autoantigens in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Semin. Hematol., 2000, *37*, 239-248. – 22. *Mehta, Y. H., Pathare, A. V., Badakere, S. S. és mtsai:* Influence of autoantibody specificities on the clinical course in patietns wiyh chronic and acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Platelets, 2000, *11*, 94-98. – 23. *Pui, C. H.:* Evans syndrome in childhood. J. Ped., 1980, *97*, 754-758. – 24. *Rák K.:* Thrombocytopeniák. In. Klinikai Haemosztazeologia. Szerk.: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer Hungarica, Budapest. 2000, 293-299. old. – 25. *Read, M. M.:* Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, incidence, treatment and outcome. Arch. Dis. Child., 1994, *72*, 125-128. – 26. *Sakane, Y., Wada, H., Kazuyo, H. és mtsai:* Increased thrombopoietin levels in idiopathic thrombocytopenic purpura patients with a poor response to steroid therapy. Blood Coagul. Fibrinolysis, 1998, *9*, 315-321. – 27. *Saleh, M. N., Gutheil, J., Moore, M. és mtsai:* A pilot study of Rituximab in patients with refactory immune thrombocytopenia. Semin. Oncol., 2000, *27*, 99-103. – 28. *Song, T. B., Lee, J. Y., Kim, Y. H. és mtsa:* Low neonatal risk of thrombocytopenia in pregnancy associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Fetal. Diagn. Ther., 1999, *14*, 216-219. – 29. *Telek B.:* Krónikus immun thrombocytopeniás purpura. In Klinikai Haemosztazeologia. Szerk.: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer Hungaria, Budapest. 2000, 305-311. old. – 30. *Udvardy M., Hársfalvi J., Boda Z. és mtsai:* A thrombotikus microangiopathia pathogenesise, klinikuma és kezelése. Magy. Belorv. Arch., 1990, *43*, 137-143. – 31. *Warner, M. N., Moore, J. C., Warkentin, T. E. és mtsai:* A prospective study of protein specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol., 1999, *104*, 442-447. – 32. *Werlhof, P. G.:* Cautiones medicae de limitandis laudibus et uituperiis morborum et remediorum. Hannoverac: Sumtibus Haeredum Nicolai Foersteri. 1734. – 33. *Yamada, H., Kato, E. H., Kobashi, G. és mtsai:* Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura, incidence and risk factors. Semin. Thromb. Hemost., 1999, *25*, 491-496.

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

„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett, hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést."

(Bródy)

OPEL DANUBIA

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Az Opel Danubia 7 éves javítási tapasztalata alapján a következő ajánlatot nyújtja az Opel tulajdonosok részére:

- olajcsere 6 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés a szervizben
- revízión kívül felhasznált alkatrész és munkadíj árából 5% kedvezmény.

Ajánlatunk 2001. december 31-ig érvényes.
Ajánlatunkról részletes felvilágosítást kaphat a raktár és a szerviz telefonszámán.

A RENDSZERES SZERVIZELÉS NÖVELI GÉPKOCSIJA ÉRTÉKÁLLÓSÁGÁT.

Vevőszolgálati tel.:	310-0203, 310-2868
Raktár tel.:	310-2871
Szalon tel.:	310-0010, 310-1099
Fax:	310-2880
Használttelep tel.:	310-2915

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Nyitva tartás:
Vevőszolgálat: H-Cs: 7-18 P: 7-15.30
Szerviz és raktár: H-Cs: 7.30-16.30 P: 7.30-15.30
Szalon: H-P: 8-18 Sz: 9-13

Angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok okozta Quincke-oedema

Erős Nóra dr., Károlyi Zsuzsánna dr. és Kozma Laura dr.

Semmelweis Kórház, Miskolc, Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsánna dr.)

Az angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok szedése során észlelt ritka mellékhatás az angioneuroticus oedema, melynek incidenciáját az irodalmi adatok 0,1–0,2%-ra becsülik. Az oedema leggyakrabban a kezelés első négy hetében alakul ki, de felléphet akár hónapok-évek elteltével is. Az ok-okozati összefüggés felismerését nehezíti, hogy a tünetek sokszor nem közvetlenül a terápia megkezdése után jelentkeznek, és az epizódok a gyógyszer elhagyása nélkül spontán is rendeződhetnek. Alkalmanként a gyógyszer szedését folytatva egyre súlyosabb légúti obstructio alakul ki, mely végül akár halálhoz is vezethet. A típusos predilekciós helyeken kívül (arc, ajak, nyelv, felső légutak) az oedema a gastrointestinalis tractusban is kialakulhat hasi fájdalom, hasmenés formájában. Az angioneuroticus oedema kialakulása nem immunológiai, hanem biokémiai okokra vezethető vissza. A patomechanizmus pontos tisztázása jelenleg is kutatás tárgya, a legfontosabb tényező valószínűleg a bradikininszint kóros megemelkedése. A szerzők a miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályán 1997. január 1.–2000. december 31. között 248 Quincke-odemás beteget kezeltek, 44 beteg szedett angiotenzinkonvertáló enzim inhibitort, közülük 16 esetben merült fel kiváltó tényezőként a gyógyszer szedése. Az adekvát kezelés és a gyógyszer elhagyása után minden esetben teljes és tartós tünetmentességet észleltek. A szerzők ismertetik az angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor kezelés során fellépő Quincke-oedema jellegzetességeit, a kialakulásra hajlamosító tényezőket, valamint a gyógyszercsoport szedésének ellenjavallatait.

Kulcsszavak: angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok, Quincke-oedema

Angioneurotic oedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. Angioneurotic oedema is one of rare side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors, its incidence is around 0,1–0,2%. Angio-oedema most commonly develops in the first 4 weeks of the treatment, but it can be observed later, after several months or even years. The association between the oedema and the drug intake can be difficult to recognize if the oedema is of delayed type and because the attacks can disappear spontaneously without discontinuation of the drug. The angioneurotic oedema is tend to be worsening during the treatment, and finally the obstruction of the upper respiratory tract can be fatal. The affected sites are the face, lips, tongue, upper respiratory tract, and the oedema can also develop in the gastrointestinal tract with abdominal pain and diarrhea, which can be misdiagnosed. The pathomechanism is thought to be rather biochemical than immunological. The pathogenetic factors are under investigation nowadays, but the increased level of bradykinin seems to be the most important factor. Authors treated 248 patients with angioneurotic oedema in the Department of Dermatology (Semmelweis Hospital, Miskolc) between January of 1997 and December of 2000, 44 patients took angiotensin converting enzyme inhibitors, and 16 patients were suspected as suffering from angio-oedema induced by this drug. All of the patients remained symptom-free after the adequate treatment and discontinuation of the suspected drug. Authors describe the clinical picture of the angio-oedema, the risk factors, and the contraindications of the angiotensin converting enzyme inhibitor treatment.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors, angioneurotic oedema

Az 1980-as évek kezdete óta az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) inhibitorokat hatékonyságuk és kedvező mellékhatásprofiljuk miatt világszerte kiterjedten alkalmazzák a hypertonia, szívelégtelenség, bal kamra hypertrophia és az ischaemiás szívbetegség kezelésében. Az ACE-inhibitorok jól ismert mellékhatása a száraz köhögés, veseelégtelenség provokálása renovascularis hypertoniában és a hyperkalaemia (1, 4, 9, 14, 16). A köhögés felléptét mintegy 2–5% gyakorisággal észlelik, de keringési elégtelenségben gyakorisága elérheti a 22–30%-ot is (4). A köhögés provokálásában a prosztaglandinoknak, bradikininnek és a substance-P felhalmozódásának tulajdonítanak szerepet (9, 14). Ismert jelenség az ACE-inhibitor első dózisának bevétele után kialakuló hypotonia, illetve collapsus, különösen magas reninszinttel járó állapotokban (például sómegvonás, erélyes vízhajtás, hypovolaemia, renovascularis hypertonia). Ritka mellékhatásként gastrointestinalis tüneteket, akut pancreatitist és bőrtüneteket is leírtak (5, 9, 15, 18, 21).

Az ACE-inhibitort szedő betegeknél kialakuló angioneuroticus oedema incidenciáját az irodalmi ada-

Rövidítések: ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; C1-INH = C1-észteráz-inhibitor

tok 0,1–0,2%-ra becsülik. Az oedema típusos lokalizációja a nyelv, ajkak, arc, pharynx, larynx, ritkábban a kéz, láb és a genitalék. Előfordulhat hasi fájdalom, hasmenés, hányás is, melynek oka a gastrointestinalis tractus submucosus oedemája. A Quincke-oedema leggyakrabban a gyógyszerszedés első heteiben jelentkezik, ezért az oedema és a gyógyszerszedés közötti ok-okozati összefüggés felismerése nehéz (2, 7, 9, 14, 18). A gyógyszer elhagyása nélkül az oedema változó súlyossággal recidivál, végül súlyos légzési elégtelenséghez, esetleg halálhoz vezethet.

Betegek, módszer

A miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályán 1997. január 1. és 2000. december 31. között 248 Quincke-oedemás beteget kezeltünk túlnyomórészt akut allergiás epizód, például méh-darázscsípés, gyógyszerallergia miatt. A betegek közül 44-en szedtek ACE-inhibitort, többen egyszerre két- vagy háromféle ACE-gátlót is.

Amennyiben az anamnézisfelvétel során konkrét etiológiai tényező szerepe nem merült fel, az alábbi vizsgálati protokollt követtük: laboratóriumi vizsgálatok (We, haemostatus, CRP stb.), részletes góckutatás (fogászat, fül-orr-gégészet, nőgyógyászat, urológia, orrmelléküreg-felvétel), a széklet parazitológiai és bakteriológiai vizsgálata, epetenyésztés, hasi ultrahangvizsgálat. Az anamnézis alapján célzottan az alábbi allergológiai vizsgálatokra is sor került: magyar standard és fogászati epicutan teszt, illatsor, inhalatív és nutritív Prick-teszt, néhány esetben tartósítószerekkel végzett oralis provokáció és nutritív specifikus IgE-vizsgálat. C1-észteráz-inhibitor-(C1-INH-) szint meghatározásra 16 esetben került sor.

Eredmények

A 44 ACE-inhibitort szedő Quincke-oedemás beteg között 33 nő és 11 férfi volt. Vizsgálatuk során 3–3 esetben fogászati, illetve nőgyógyászati, 2 esetben gégészeti gócot verifikáltunk. Az allergológiai kivizsgálás alkalmával 4 betegnél a standard, illetve fogászati epicutan teszt mutatott pozitivitást (phenylbutazon, palládium-klorid, nikkel), 2 esetben a Prick-teszt igazolt túlérzékenységet (tej, paradicsom, dió). A C1-INH-szint egy esetben egyértelműen csökkent volt (62,4%), 2 esetben határértéket (67,2%) mutatott.

Eredményeink kiértékelésébe nem vontuk be azokat a betegeket, akiknél a Quincke-oedema kiváltó oka pontosan ismert volt (méh-darázscsípés, gyógyszer), vagy a vizsgálatok során belszervi góc, illetve allergia fennállására derült fény. Mindezek alapján a 44 ACE-inhibitort szedő beteg közül 16-nál (4 férfi, 12 nő, életkor 37–80 év, átlag életkor 57,8 év) kizárólag csak az ACE-gátló szedése merült fel a Quincke-oedema kiváltó okaként. Ezen feltételezésünket az a tény is megerősítette, hogy valamennyi betegnél a gyógyszer elhagyását követően, valamint a 6 hónapos utánkövetés során teljes és tartós tünetmentesség következett be.

Megbeszélés

Az angioedema, angioneuroticus oedema vagy Quincke-oedema első leírása *Quincke* nevéhez fűződik 1882-ből. A kórkép jellemzője a bőr és nyálkahártyák hirtelen kialakuló körülírt, fájdalmatlan duzzanata. Az oedemát a subcutisban és submucosában felhalmozódott interstitialis folyadék okozza, mely 24–48 óra elteltével spontán felszívódik. Az oedema leggyakrabban az arcon (szemhéjak, ajkak) és a felső légutakban (nyelv, garat, gége) jelentkezik, de felléphet a kezeken, lábakon és genitálékon is. Legveszélyesebb a felső légutak nyálkahártyájának duzzanata, mely légúti obstructiót, asphyxiát, ezáltal halált okozhat.

A Quincke-oedemának herediter és szerzett formáját különböztetjük meg (6,8). A herediter angioneuroticus oedema ritka, autoszomális domináns öröklődésű betegség, melyet először *Osler* írt le 1888-ban egy család 5 generációjának időszakosan fellépő oedemái kapcsán. A betegség oka mára már pontosan tisztázott, vagy a C1-INH veleszületett hiánya (I. típus) vagy funkciójának károsodása okozza (II. típus). A betegek 80–85%-a az I. típusba tartozik. Mindkét típusban a betegség még a pubertás előtt manifesztálódik. Az élet során a Quincke-oedema intermittálva jelentkezik, a rohamokat gyakran trauma vagy stressz (például foghúzás) provokálja. A felső légutakban jelentkező oedema légúti obstructióhoz, a gastrointestinalis tractusban kialakuló pedig a súlyos hasi fájdalom és hányás miatt szükségtelen sebészi beavatkozáshoz vezet. Az akut rohamok a lokalizáción túl azért is veszélyesek, mert a szokásos antihisztamin, steroid, vagy adrenerg szerekkel nem uralhatók. Oki kezelésként és prevencióként friss fagyasztott plazma, C1-INH-koncentrátum, antifibrinolyticus hatású epsilon-aminocapronsav, aprotinin, tranexamsav, valamint a szintetikus androgenszármazékok: danazol és stanozolol adása jön szóba (3).

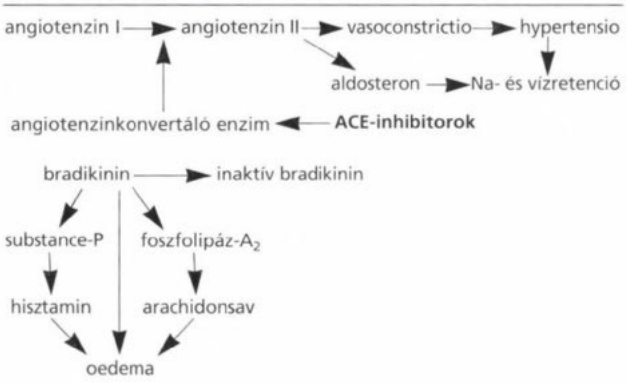
A szerzett angioneuroticus oedemák közé tartozik a szerzett C1-INH-hiány okozta angiooedema, melynél az előzővel szemben nincs családi halmozódás, és a tünetek általában a negyedik évtizedben kezdődnek (6). A betegek nagy részénél a háttérben immunológiai zavar mutatható ki, az ok a C1-INH-molekula ellen termelt IgG1-típusú autoantitestek jelenléte. Diagnosztikus értékű az alacsony C1-szint, ez különíti el a kórképet a herediter angioneuroticus oedemától. A betegek másik részénél a háttérben B-sejtes lymphoproliferatív kórkép áll (ún. Caldwell-szindróma). Az angiooedemát a B-lymphocyták által termelt antitestek hozzák létre, a komplementrendszer korai komponensei aktiválódnak, a C1-INH fokozottan felhasználódik, míg szintézise normális vagy emelkedett.

A szerzett angioneuroticus oedema legggyakoribb formája a gyógyszer vagy rovarméreg indukálta angiooedema. Kialakulásában egyrészt IgE által mediált immunológiai mechanizmus (például penicillin), vagy nem immunológiai, ún. farmakológiai mechanizmus játszhat szerepet (például ciklooxige-

náz gátló nem-steroid gyulladáscsökkentő szerek, ACE-inhibitorok).

Az utóbbi két évtizedben vált ismertté, hogy az ACE-inhibitorok is provokálhatnak angiooedemát. A jelenséget először az 1980-as évek elején írták le, majd a közlemények száma azóta fokozatosan növekedett a gyógyszercsoport mind gyakoribb alkalmazásának köszönhetően. A WHO nemzetközi gyógyszer-információs rendszerében 1981–1990 között már 1309 ACE-inhibitor okozta Quincke-oedemás esetet regisztráltak (7, 11). Eddig a hazai irodalomban csak egy közlemény jelent meg e témakörben (10).

Az ACE-inhibitorok okozta Quincke-oedema patomechanizmusa nem pontosan tisztázott, de valószínűleg nem immunológiai hanem biokémiai okokra vezethető vissza. Az immunológiai reakció ellen szól az a tény hogy a betegeknél már az első dózis bevételét követően, illetve csak hónapok-évek múlva is kialakulhat Quincke-oedema (19). Szintén az immunológiai mechanizmus ellen szól, hogy ugyanannál a betegnél strukturálisan teljesen eltérő ACE-inhibitorok is létrehozhatják a tüneteket (18), valamint captopril okozta angiooedemánál nem találtak captopril elleni antitesteket az IgG-, IgM- és IgE-tartományban (19). A Quincke-oedema kialakulásában szerepet játszó folyamatok jobb megértését szolgálja az ACE-gátlás mechanizmusát bemutató *1.ábra.*



1. ábra: Az angiotenzinkonvertáló enzim gátlásának mechanizmusa

Az ACE-inhibitorok az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE, más néven kininász II) cinkionjához kompetitíven kötődnek, funkcióját gátolják, így nem jön létre az angiotenzin I-ből az angiotenzin II átalakulás. Az angiotenzin II plazmaszintje csökken, a vasoconstrictor hatás elmarad, csökken a mellékvesében az aldosteron szekréciója, ezáltal a nátrium tubularis reabsorptiója és a víz retenciója, mindezek következtében csökken a vérnyomás.

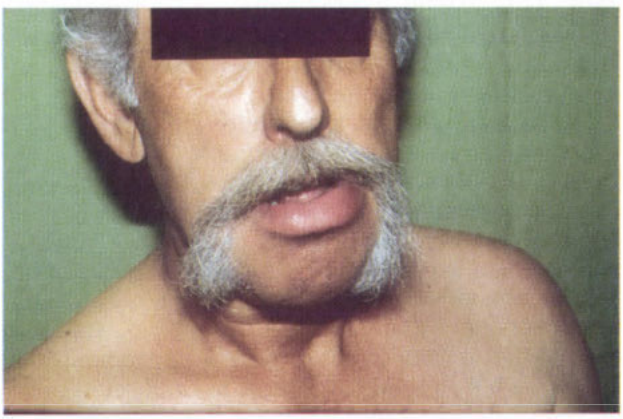
Az angiotenzinkonvertáló enzim az angiotenzin I hasítása mellett a bradykinin és a substance-P lebontását is végzi. Az ACE-inhibitorok alkalmazásakor az ACE nem tudja inaktiválni a bradikinint, így ennek szöveti és plazmaszintje megemelkedik. A bradikinin az erős vasodilatator hatás miatt egyrészt vérnyomáscsökkenést, másrészt a permeabilitásfokozódás miatt oedemát okoz. ACE-inhibitor okozta Quincke-oedemás epizód alatt *Nussberger és mtsai* emelkedett plazmabradikinin-szintet tudtak kimutatni (17). Mivel a bradikinin- és a prosztaglandinrendszer között összefüggés van, feltételezik, hogy a bradikinin felszaporodása a prosztaglandinrendszert is aktiválja (12).

Az ACE-inhibitorok a substance-P degradációját is gátolják, annak szintjét megemelik, ez mastocytadegranulatiót vált ki hisztaminfelszabadulással, mely szintén oedemaképződéshez vezet. *Lindgren és mtsai* kimutatták, hogy ACE-inhibitor hatására tengerimalacokban fokozódott a spontán és az allergén hatására bekövetkező hisztaminfelszabadulás a bőr mastocytáiból (13). *Leuwer és mtsai* (12), valamint hazánkban *Káplár és mtsai* (10) is megállapították hogy sokféle interakció létezik a kallikrein–kininrendszer, a komplementrendszer aktiválódásának klasszikus útja, az alvadás plazmaenzimjei és a fibrinolysis között, így minden olyan állapot, mely az alvadás, a fibrinolysis, vagy a komplementkaszkád aktiválódásához vezet, másodlagosan a kallikrein–kinin-rendszert is aktiválja (10, 12). A komplementrendszerben a C1-INH veleszületett vagy szerzett hiánya, csökkent szintje vagy funkcionális defectusa (az ún. herediter vagy szerzett angioneuroticus oedema) többek között a kallikrein aktiválódásához vezet, mely a bradikinin képződését elősegítve az előzőekben részletezett okok miatt szintén Quincke-oedemát vált ki. Ezen feltételezést látszik megerősíteni saját megfigyelésünk is, hiszen egy 57 éves nőbetegnél mi magunk is a C1-INH-szint csökkenését észleltük, mely az oedema kialakulásában egyértelműen hajlamosító tényezőként szerepelhetett.

Az ACE-inhibitorok okozta Quincke-oedemára hajlamosító további tényező lehet az oropharyngealis régió korábban kialakult szűkülete (például obesitas, műtét, tumor, trauma miatt), illetve az itt végzett sebészeti, fogászati beavatkozások és az intubálás. Növeli az oedema kialakulásának kockázatát az alvási apnoe, a rendszertelen gyógyszerszedést eredményező nem megfelelő compliance, a fekete rassz, valamint az anamnézisben szereplő herediter és szerzett angioneuroticus oedema (12, 18).

Az ok-okozati összefüggés felismerése nehézségekbe ütközhet, mert az oedema általában a kezelés alatt később jelentkezik, mint más szokásos allergiás reakciónál, valamint a tünetek hosszú időszakokra spontán is rendeződhetnek, mialatt a beteg a gyógyszert tovább szedi. Az esetek túlnyomó többségében az oedema a kezelés 1–4. hetében alakul ki, az összes közölt eset 60–77%-át az első héten észlelték (7, 11, 18). Nem ritka a csak hónapok, esetleg évek múltán kialakuló oedema sem (1, 2). Legritkábban látjuk az első expozíciót követően órákon belül, ami pedig megkönnyíthetné a kiváltó ok felismerését. Saját anyagunkban a Quincke-oedema a legtöbb esetben több hetes illetve hónapos ACE-inhibitor szedés után alakult ki, de volt példa két nap után manifesztálódó esetre is, egy betegünk pedig közel 10 évig szenvedett átlagosan havi két alkalommal jelentkező oedema és hasmenés miatt.

Az oedemát leggyakrabban az ajkakon *(2. ábra)*, szemhéjakon és a nyelven észleltük, de előfordult az arc egészének vagy fél oldalának *(3. ábra)* megduzzadása, illetve a tenyéren megjelenő oedema is.



2. ábra: Tensiomin okozta Quincke-oedema az ajkon



3. ábra: Tensiomin okozta féloldali Quincke-oedema az ajkakon és az arcon

A Quincke-oedema kialakulását valamennyi eddig ismert ACE-inhibitor létrehozhatja, leírták captopril, enalapril, lisinopril és quinapril szedése során (1, 14, 15, 19, 20). Általános tapasztalat, hogy a rövid hatású szerek enyhébb, a hosszú hatású szerek súlyosabb lefolyású oedemát okoznak (10, 14), és az esetek mintegy 20%-a életveszélyes (7, 11). Saját betegeinknél a gyógyszerek megoszlása a következő volt: Tensiomin 4, Ednyt 3, Renitec 3, Ednyt + Inhibace 1, Ednyt + Inhibace + alkalmanként Tensiomin 1, Renitec + Tensiomin 1, Renitec + Quadropril 1, Inhibace 1, Ednyt + Renitec 1. Betegeink egynegyede sajnálatos módon egyszerre többféle ACE-gátlót is szedett, sőt olyan is előfordult, hogy valaki két azonos hatóanyagtartalmú gyógyszerre volt beállítva (Ednyt, Renitec). Valószínűleg ezen szakmailag helytelen gyógyszerkombinációk tovább fokozhatták betegeinknél a Quincke-oedema kialakulásának kockázatát.

A kórkép kezelése megegyezik az egyéb okból kialakuló Quincke-oedema kezelésével (parenteralis steroid, antihisztamin, epinephrin), de itt elsődleges és nagyon fontos az ACE-inhibitor azonnali elhagyása, más gyógyszercsoportba tartozó antihypertensiv szerrel való helyettesítése. A lokalizációból adódóan néha szükség lehet intubálásra vagy tracheotomiára. Betegeinknél minden esetben a folyamat súlyosságától függő, rövid idejű parenteralis steroid lökéskezelést (általában 1–1,5 mg/kg methylprednisolon – Solu-Medrol®) és antihisztamin készítményt (többnyire 1–2 ml chloropyramin – Suprastin®) alkalmaztunk. Epinephrin alkalmazására egy esetben sem volt szükség, ez egyébként is megfontolandó ebben a hypertoniás, cardialisan érintett betegcsoportban. Az irodalom által javasolt fibrinolysisgátló epsilon-aminocapronsavval nincs tapasztalatunk. Az adekvát kezelés mellett az ACE-gátlót is azonnal elhagytuk, természetesen ilyenkor a beteg más, ebbe a csoportba tartozó készítményt sem szedhet. Vérnyomáscsökkentőként béta-receptor-blokkolót, kalcium-csatorna-blokkolót vagy diureticumot alkalmaztunk. Fontos hangsúlyozni, hogy ACE-inhibitor szedése kontraindikált minden olyan betegnél, akinek kórelőzményében bármely okból kialakuló Quincke-oedema szerepel.

A hypertonia és az ischaemiás szívbetegség hazánkban népbetegségnek számít. Az ACE-inhibitorokat cardioprotectiv, vasoprotectiv és antiproliferativ hatásuk miatt egyre kiterjedtebben alkalmazzák, a Magyarországon elérhető készítmények száma évről évre nő *(1. táblázat)*. Mindezek alapján szükségesnek tartjuk felhívni a figyelmet az ACE-inhibitorkezelés kapcsán fellépő Quincke-oedema lehetőségére. Bár a betegség incidenciája nem túl magas, de a kezelt betegek nagy száma miatt a tünetek jelentkezésével a mindennapi orvosi gyakorlatban is számolni kell.

1. táblázat: Magyarországon forgalomban lévő angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok

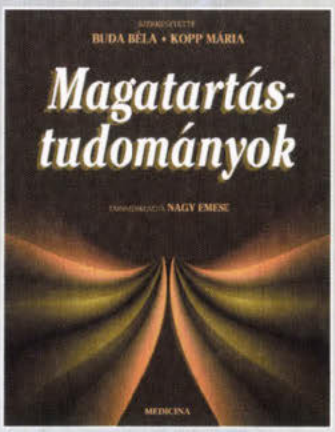
Hatóanyag	Gyári név
Benazepril	Lotensin
Captopril	Aceomel, Capin, Capoten, Captopril Pharmavit, Huma-Captoril, Tensiomin
Cilazapril	Inhibace
Enalapril	Ednyt, Enalapril Chinoin, Enap, Renitec
Fosinopril	Monopril
Lisinopril	Lisopress, Prinivil
Perindopril	Coverex
Quinapril	Accupro
Ramipril	Tritace
Spirapril	Quadropril, Renpress, Sandopril
Trandolapril	Gopten
Kombinációs készítmények	
benazepril + hydrochlorothiazid	Lotensin HCT
cilazapril + hydrochlorothiazid	Inhibace Plus
enalapril + hydrochlorothiazid	Co-Renitec, Enap-HL
perindopril + indapamid	Niriplex, Noliprel
trandolapril + verapamil	Tarka

IRODALOM: 1. *Chin, H. L., Buchan, D. A.:* Severe angioedema after long-term use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Ann. Intern. Med., 1990, *112*, 312-313. – 2. *Chu, T. J., Chow, N.:* Adverse effects of ACE inhibitors (letter). Ann. Intern. Med., 1993, *118*, 314. – 3. *Farkas, H., Gyeney, L., Nemesánszky, E. és mtsai:* A herediter angioneuroticus oedema gyógyszeres kezelésének lehetőségei. Gyógyszereink, 1997, *47*, 110-114. – 4. *Farsang, Cs.:* ACE-gátlás versus angiotenzin II receptor blockolás. Gyógyszere-

ink, 1996, *46*, 235-240. – 5. *Gilleaudeau, P., Vallat, V. P., Carter, D. M. és mtsa:* Angiotensin-converting enzyme inhibitors as possible exacerbating drugs in psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol., 1993, *28*, 490-492. – 6. *Greaves, M., Lawlor, F.:* Angioedema: manifestations and management. J. Am. Acad. Dermatol., 1991, *25*, 155-165. – 7. *Hedner, T., Samuelsson, O., Lunde, H. és mtsai:* Angio-oedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. BMJ, 1992, *304*, 941-946. – 8. *Heymann, W. R.:* Acquired angioedema. J. Am. Acad. Dermatol., 1997, *36*, 611-615. – 9. *Israili, Z. H., Hall, W. D.:* Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. Ann. Intern. Med., 1992, *117*, 234-242. – 10. *Káplár, M., Udvardy, M., Ujj, Gy.:* Az ACE-gátló kezelés okozta angioneurotikus oedema és a fibrinolízis kapcsolata: egy beteg kezelésekor szerzett tapasztalataink. Magyar Belorv. Arch., 1994, *6*, 475-477. – 11. *Kozel, M. M. A., Mekkes, J. R., Bos, J. D.:* Increased frequency and severity of angio-oedema related to long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor in two patients. Clin. Exp. Dermatol., 1995, *20*, 60-61. – 12. *Leuwer, A., Krause, J.:* ACE-Hemmer induziertes Angioödem. Die haufigste Ursache eines oropharyngealen Ödems. HNO, 1998, *46*, 56-59. – 13. *Lindgren, B., Persson, K., Kihlström, J. E. és mtsa:* ACE-inhibitor induced enhancement of spontaneous and IgE-mediated histamine release from mast cells and basophilic leukocytes and the modulatory effect of capsaicin sensitive nerves. Pharmacol. Toxicol., 1989, *64*, 159-164. – 14. *Maier, C.:* Lebensbedrohliches postoperatives Angioödem nach Einnahme von ACE-Hemmern. Anaesthesist, 1995, 44, 875-879. – 15. *Marinella, M. A.:* Angio-oedema induced by ACE inhibitors (letter). J. Int. Med., 1996, *239*, 371-372. – 16. *Matos, L.:* Angiotenzin II. receptor antagonisták. Gyógyszereink, 1999, *49*, 49-55. – 17. *Nussberger, J., Cugno, M., Amstutz, C. és mtsai:* Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet, 1998, *351*, 1693-1697. – 18. *Sabroe, R. A., Kobza Black, A.:* Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. Br. J. Dermatol., 1997, *136*, 153-158. – 19. *Singer, D. R. J., MacGregor, G. A.:* Angioneurotic oedema associated with two angiotensin converting enzyme inhibitors. BMJ, 1986, *293*, 1243. – 20. *Slater, E. E., Merrill, D. D., Guess, H. A. és mtsai:* Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. JAMA, 1988, *260*, 967-970. – 21. *Wood, S. M., Mann, R. D.:* Angio-oedema and urticaria associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. BMJ, 1987, *294*, 91-92.

(Erős Nóra dr., *Miskolc*, Csabai kapu 9–11. 3501)

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

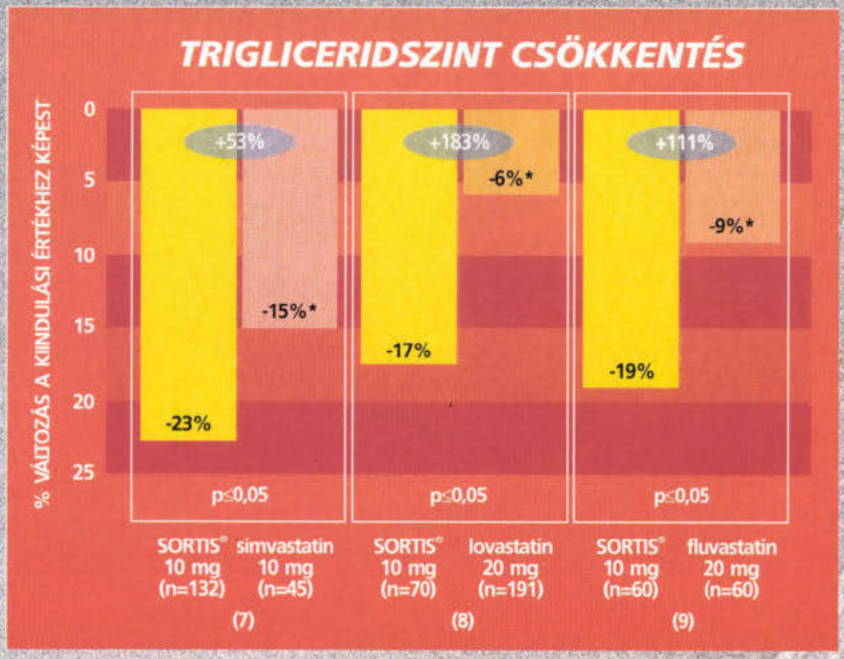

Sortis®
ATORVASTATIN
A
VILÁG
LEGGYAKRABBAN
HASZNÁLT
LIPIDSZINT
CSÖKKENTŐJE
AMIKOR A KEVESEBB JOBB...
Pfizer

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.*

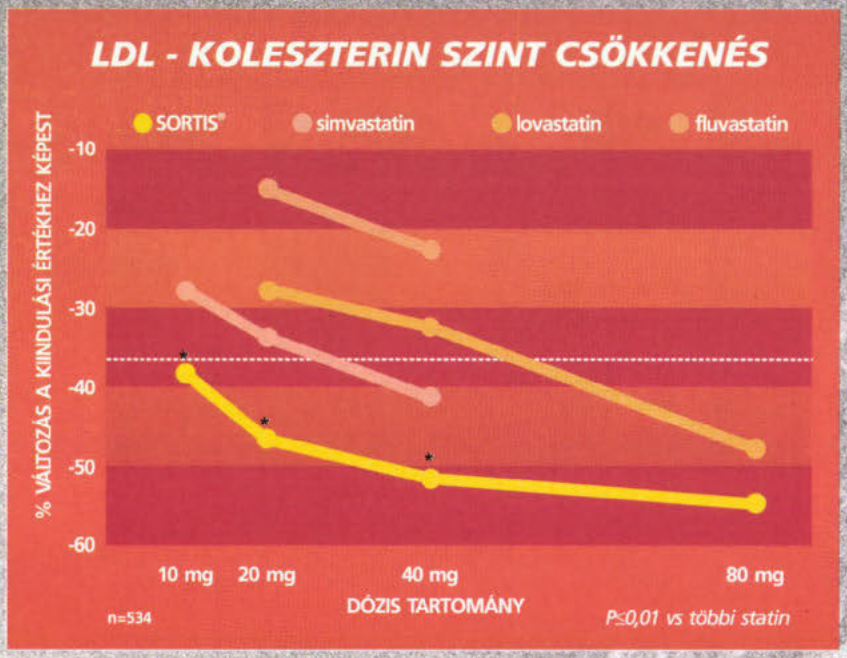
8 *Davidson M. et al.: Comparison of One-Year Efficacy and Safety of Atorvastatin Versus Lovastatin in Patient in Primary Hypercholesterolemia Am. J.Cardiol. 1997;79:1475-1481.*

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

Trigliceridszint 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
ATORVASZTATIN

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 klinika 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 elérésig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin esetenként 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-aphéresis) 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 beteg türőképességétől és a kezelésre adott klinikai válaszától függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

4.3 Ellenjavallatok
A Sortis ellenjavallt ezen gyógyszer alkotóelemeinek 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, akiknek 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 adagát 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 jelentkettek 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 atorvasztatin 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 szük terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrythmiás 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 noretisteron 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 után 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 plazmához 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 gyengeségéről. Az alábbi ritkán előforduló mellékhatásokról számoltak be. Nem valamennyi tekinthető szükségszerűen az atorvasztatin kezelés közvetlen következményeinek, 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 plazmatehérjékhez, 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-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-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 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-reduktáz gátló aktivitás kb. 30%. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló presszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Elosztás: Az atorvasztatin látszólagos elosztási térfogata kb. 381 l. A szer ≈98%-ban kötődik a plazmatehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző β-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 gátloaktivitás 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 árra 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 tapasztalhatókkal.
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 vizsgálatok eredményei
Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg/mgttkg 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 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/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a him 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 perisinusoidalis (Ito-) sejtek szerepe a hepatocellularis carcinoma kórlefolyásában: fény- és elektronmikroszkópos adatok a hepatocellularis carcinoma patogeneziséhez

Kapp Pál dr.[1], Bély Miklós dr.[1], Nemesánszky Elemér dr.[2] és Szende Béla dr.[3]

Budai Irgalmasrendi Kórház Budapest, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Bély Miklós dr.)[1]
Gasztroenterológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Nemesánszky Elemér dr.)[2]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Kórbonctani és Kísérletes Rákkutató Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)[3]

A szerzők 49 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik. A többgócos, gyorsan progrediáló – klinikailag metastaticusnak tűnő – megbetegedés pontos természetét, az alacsony malignitású primer májrák fennállását a májbiopsiás anyag szövettani, immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálata tisztázta, emellett az ultrastrukturális vizsgálat szokatlanul kifejezett perisinusoidalis (Ito-sejtek) szaporulatára és myofibroblastos átalakulására hívta fel a figyelmet, amely a nem cirrhoticus májban myofibroblastokból álló multifokális gócok kialakulásához vezetett. A perisinusoidalis sejtek kóros gerjesztését – a szerzők interpretációja szerint – A-vitamin-intoxicatio váltotta ki, melyet a beteg éveken keresztül folytatott extrém vegetarianus életmódja, illetve a túlzott A-vitamin- és karotinbevitel okozott. Ez eredményezhette az Ito-sejtek kóros gerjesztése révén a szövettanilag alacsony malignitású hepatocellularis carcinoma klinikailag észlelt szokatlanul gyors progresszióját. A túlzott retinol és karotin bevitel megvonása – a kemoterápiás és lokális hyperthermiás kezelés mellett – a klinikai kép látványos javulásához vezetett, és a daganat klinikai viselkedése továbbiakban már megfelelt az alacsony malignitásra utaló szövettani kép alapján várható, viszonylag jobbindulatú kórlefolyásnak. A beteg kórtörténete arra is felhívja a figyelmet, hogy a hagyományos szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatok mellett fontos az elektronmikroszkópos diagnosztika, és sok esetben kizárólag ilyen vonatkozású analizistől várható pontos diagnózis.

Kulcsszavak: hepatocellularis carcinoma, A-vitamin-intoxicatio, Ito-sejt-proliferatio

The role of perisinusoidal (Ito) cells in the course of hepatocellular carcinoma: light and ultrastructural datas to the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. The clinical history of a 49 year old female patient suggested a multifocal, rapidly progressive liver disease of one month duration, apparently due to metastatic tumour. An open needle biopsy of the liver revealed a primary hepatocellular carcinoma of low grade malignancy; the diagnosis was confirmed by histological, immunohistochemical and electron microscopic studies. Besides the ultrastructural examination of the liver biopsy disclosed an unusually marked proliferation of perisinusoidal (Ito)-cells. The authors assume that the myofibroblast proliferation and transformation of Ito-cells in the noncirrhotic liver led to the formation of multifocal areas.The perisinusoidal cell proliferation was presumably due to vitamin A intoxication caused by an extreme vegetarian diet (daily consumption of large amounts of carrot juice for years, as disclosed by a retrospectively obtained history). It is assumed that the vitamin A abuse, and perisinusoidal cell proliferation may have promoted the unusually rapid progression of the multifocal, but histologically low grade hepatocellular tumour. Spectacular clinical improvement could be observed after chemotherapy, combined with local hyperthermic treatment. Presumably, the change in diet (cessation of excessive retinol and carotene intake) also may have had a beneficial effect. After one year the clinical course suggests a slower progression of tumour growth which would be more in keeping with the prognosis based on the histologic appearance of the low grade hepatocellular carcinoma.This patient's case illustrates the importance of electron microscopy supplementing diagnostic histological and immunohistochemical examinations.

Key words: hepatocellular carcinoma, vitamin A intoxication, Ito cell proliferation

A májlebenykékben a sinusoidokat körülölelő perisinusoidalis (PS-) sejtek morfológiai és funkcionális sajátosságait számos hazai és külföldi szerző vizsgálta az utóbbi két évtizedben. A leírások szerint ép viszonyok között a PS-sejtek a Disse-térben helyezkednek el, hosszú nyúlványaikkal a hepatocytákat támasztják, mátrixanyagot, III. típusú kollagént és simaizom actin pozitív myofilamentumokat termelnek. Részt vesznek ezen kívül a sinusoidok áramlásának szabályozásában és szoros kapcsolatuk van a

sinusoidalis sejtekkel. A PS-sejtek további fő feladata a cytoplasmájukban található lipidcseppekben az A-vitamin tárolása és továbbítása (1, 16, 19, 20, 26). Több szerző megállapította, hogy a PS-sejtek multipotenciális képességeik folytán aktiválódhatnak és szaporodhatnak. Az aktivált sejtek fibroblast- és myofibroblastsejtekké alakulhatnak át, és az immunhisztokémiai vizsgálatok szerint alfa-simaizomsejt pozitivitást mutatnak. Némelykor a vimentin-, ritkábban a desminreakció is pozitív (3, 7, 25). Kiderítették azt is, hogy a Disse-térben lévő PS-sejtek lényegében azonosak a korábban *Kupffer* (1876) által leírt, majd később *Ito és Nomoto* (1952) által megfigyelt és elnevezett perisinusoidalis (Ito-) sejtekkel. A PS-sejtek a legtöbb májbeli akut és krónikus kóros folyamat patogenezisében fontos szerepet töltenek be, eredeti helyükön, a Disse-téren kívül máshol is megtalálhatók a lebenykékben, sőt a portalis térben, illetve azok sövényeiben is (7, 8).

Elsősorban említendők az A-vitamin kumulációja során kialakuló, az A-vitamin-intoxicatio körébe tartozó kórképek, amelyeknek jellegzetességei a PS-sejtekben a lipidanyag és az A-vitamin felhalmozódása, majd ehhez kapcsolódóan heveny májdystrophia vagy perisinusoidalis fibrosis, valamint a nem cirrhoticus eredetű portalis hypertensio kialakulása. Évek során az A-vitamin-intoxicatio májcirrhosisban is végződhet. (7, 8, 10, 12, 17, 21).

A májbeli PS-sejtek aktiválódása, megszaporodása számos akut betegségben (virushepatitis, paracetamol okozta májnecrosis stb.) is észlelhető. A PS-(Ito-) sejtek nagyarányú aktiválódása és transzformációja azonban különösen a krónikus megbetegedésekre jellemző. Ilyenkor a szóban forgó sejtek transzformálódott alakjai már a Disse-téren kívüli gyulladásos területekben is mutatkoznak (7, 9, 13, 15).

A felsoroltak mellett több szerző rámutatott továbbá, hogy a máj különféle jó- és rosszindulatú daganatainak patogenezisében, fibrogeneticus folyamatainak kialakításában a májbeli PS-sejteknek szintén meghatározó szerepe van. Primer, vagy áttéti májdaganatok esetén – ha nincs elhalás – a PS-sejtek főképpen mátrixanyagot termelnek, és a daganatfészkeket elhatároló májsejtgerendák kialakításában vesznek részt. Necrosissal járó folyamatokban a PS-sejtek aktivitása jelentősen fokozódik. Az elhaló tumorsejtek és hepatocyták környezetében a PS-sejtekből és ezek hosszú cytoplasmanyúlványainak szövedékéből jellegzetes struktúrájú hyperplasticus-myofibrosus területek alakulnak ki (2, 3, 6, 7, 22, 24). Figyelemre méltó, hogy emberben a máj PS-sejtjeinek malignus transzformációját ez ideig nem észlelték. Kísérleti állatok májában hepatotoxicus anyaggal (N-nitrozomorfolinnal) mindössze benignus daganatot (spongioticus pericytomát) sikerült előidézni (22).

Dolgozatunkban hepatocellularis carcinomában szenvedő betegünk májbiopsiás anyagán ismertetjük a PS-sejtek vázolt szerepére vonatkozó fény- és elektronmikroszkópos megfigyeléseinket. A konkrét klinikai-patológiai tanulságokon túl beszámolunk az A-vitamin-terápia fény- és elektronmikroszkópos szöveti hatásairól, következményről is.

Esetismertetés

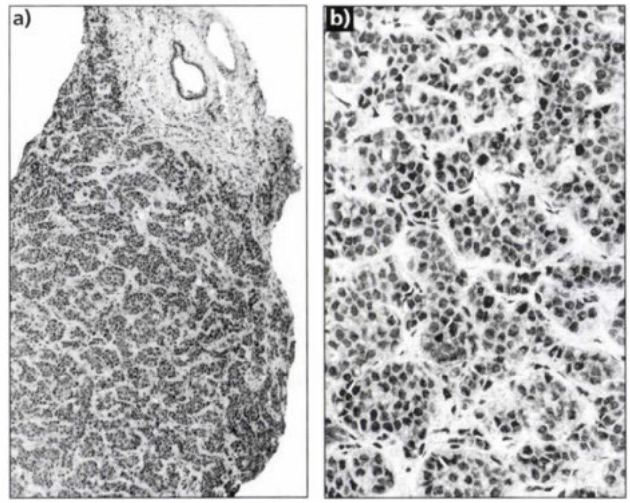
A 49 éves nőbeteget multiplex intrahepaticus metastasis iránydiagnózissal vették fel kórházunk belgyógyászati osztályára a primer daganat tisztázására.

A 2000. 04. 25-én felvett jó általános egészségi állapotban lévő nőbeteg elmondása szerint a folyó év márciusában jelentkezett először orvosánál fáradékonyság miatt. Ezt követően hasi és alsó bordatáji fájdalmakat érzett. A hasi ultrahangvizsgálat mindkét májlebenyben többszörös daganatáttétet igazolt. A hasi CT-vizsgálat ezt megerősítette.

A beteg főbb klinikai laboratóriumi leletei az alábbiak voltak: SGOT = 82 U/l, SGPT = 74 U/l, gGT = 636 U/l ALP = 592 U/l.

A klinikai vizsgálatok során tapintáskor a máj kb. 10 cm-rel volt nagyobb, és a lebenyekben egyenetlen tömött területeket lehetett érezni. A lép nem volt nagyobb. Extrahepaticus áttét, primer daganat a részletes vizsgálatok során nem igazolódott.

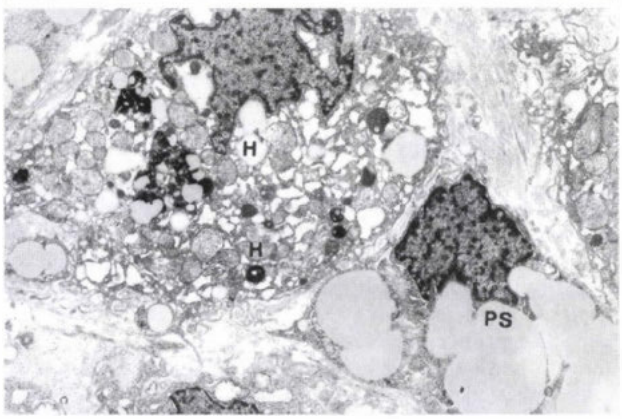
A májfolyamat dignitásának egyértelmű tisztázására hasi ultrahanggal vezérelt, „célzott" májbiopsiát végeztek. A 2000. 04. 26-án nyert májbiopsiás szövethengerben fénymikroszkópos vizsgálattal a máj eredeti szerkezete nem volt felismerhető. Kötegekbe és fészkekbe rendeződött, váltakozó alakú és nagyságú, különböző mértékben differenciálódott májsejtekből álló daganatszövetet találtunk, és csak a szövetminta széli részében fordult elő az eredeti májszerkezetnek megfelelő, megtartott epeút *(1. a és b ábra)*. A tumorsejtek, ill. sejtcsoportok körül a collagén- és reticularis rostok változó mértékben megszaporodtak, illetve tömörültek, de cirrhosisra jellemző szöveti átépülés nem volt. A májdarabkában helyenként sok PS-sejtet tartalmazó, rostokban gazdag területek mutatkoztak. Az immunhisztokémiai vizsgálatok szerint a PS-sejtek alfa-simaizom-actin és vimentin pozitivitást mutattak. A daganatsejtekben az alfa-foetoprotein kórosan magas értékű volt.



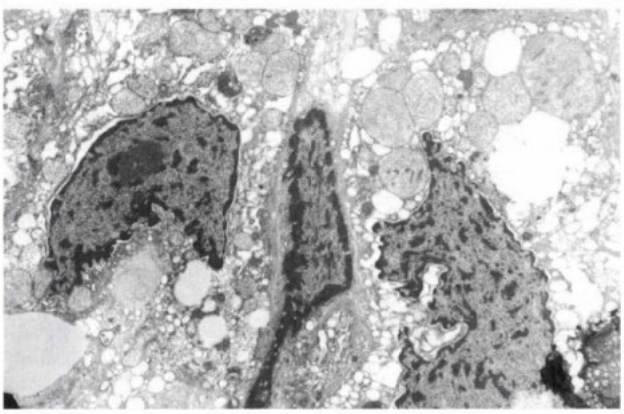
1. ábra: A máj eredeti szöveti szerkezete eltűnt (csak a széli részletben figyelhető meg megtartott epeút), helyén fészkes, trabecularis szerkezetű éretlen hepatocytákból álló daganatszövet látható. Dg.: hepatocellularis carcinoma. **(a)** HE 50 ×, **(b)** az *1. a ábra* kinagyított részlete, HE 200 ×

Elektronmikroszkópos vizsgálatra került májdarabkában toluidinkékkel festett félvékony és ultravékony metszetekben egyes részeken fészkes és trabecularis elrendeződésben tumorsejtekből felépülő területeket láttunk.

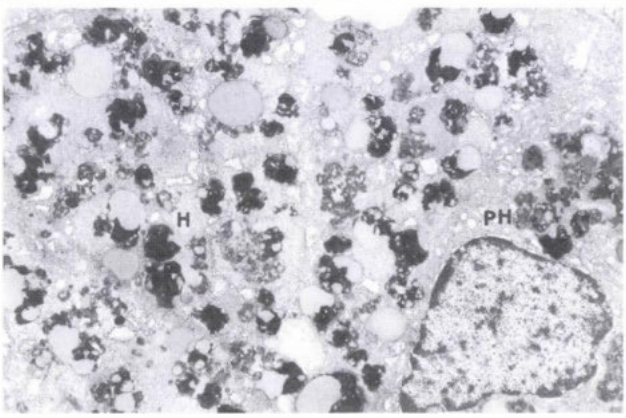
Az ultravékony metszetekben a fészkes területekben helyezkedő daganatsejtekben a hepatocytákra jellegzetes, hol kevésbé, hol nagyobb mértékben differenciálódott finom szerkezeti struktúrák határozottan felismerhetők *(2. és 3. ábra)*. Ezek a májsejtek a normálisnál kissé nagyobbak, és megnagyobbodott, szabálytalan alakú sejtmagjuk van. A legtöbb hepatocytában a maghártya kisebb-nagyobb behúzódásoktól egyenetlen, több helyen szétvált, a nagy nucleolus pars amorphus része pedig hypertrophiás szerkezetű. Cytoplasmájukban a hepatocytákra jellegzetes, azonban károsodott mitochondriumok különböző nagyságúak, nagyobb részük jelentősen megduzzadt, cristáik szerkezete felbomlott, töredezett. Számos töredezett mitochondrium szabálytalan nagy elektrondenz granulumokat, mezőket tartalmaz. Az endoplasmaticus reticulum több helyen hólyagszerűen kitágult, a ribosomák száma kevés. A károsodott sejtorganellumok között az alapállományban apró vagy nagyobb lipidcseppek, egyes hepatocytákban a cytoplasmában sűrűn lipofuscin szemcsék *(4. ábra)*, elszórtan lysosomák, peroxisomák, cytolysosomák találhatók. A daganatsejtek szomszédságában szórványosan, szabálytalan, elektrondenz szemcséket, nagy cytolysosomákat tartalmazó macrophagok *(4. ábra)* fordultak elő. A daganatfészkekben, a tágult sinusoidokban savószerű anyag, sejttörmelék, egy-két granulocyta látható. A sinusoidalis sejtek megfogytak, a legtöbb helyen károsodtak, kevésbé fenestráltak, a sinus lumene és a Disse-tér felé rövidebb-hosszabb processusokat képeznek vagy elvékonyodtak, és egyneműen elektrondenz képletté formálódtak. A kitágult Disse-teret egyes helyeken matrixszerű anyag tölti ki. Ezek alatt megnagyobbodott PS-sejtek, illetve ezek nyúlványai, valamint folyamatos basalis membrán szaporodott meg, amelyben kollagénfibrillumok mutatkoznak. Végeredményben a sinusoidok falának enyhébb-súlyosabb fokú capillarisatiója alakult ki *(5. ábra)*.



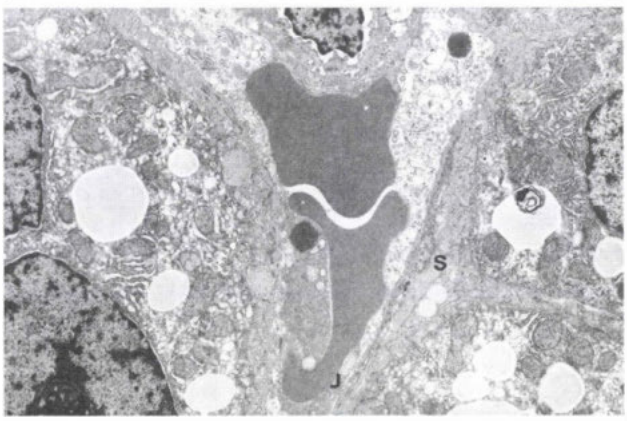
2. ábra: Kevéssé differenciálódott hepatocyta eredetű carcinomasejt (H), maghártya invaginatiókkal, diffúz kromatinállománnyal. A cytoplasmában tágult ER részletek, lysosomák, lipofuszcinszerű szemcsék. A Disse-térbe nyomuló PS-sejt (PS) nagy lipidcseppekkel, körülötte a mátrixanyagban myofilamentumok. Nagyítás: 4940 ×



3. ábra: Hepatocyta eredetű jellegzetes magvú carcinomasejtek. A cytoplasmában különböző nagyságú mitochondriumok elektrondenz képletekkel. A két carcinomasejt között megnyúlt myofibroblast (fészekrészlet). Nagyítás: 6270 ×

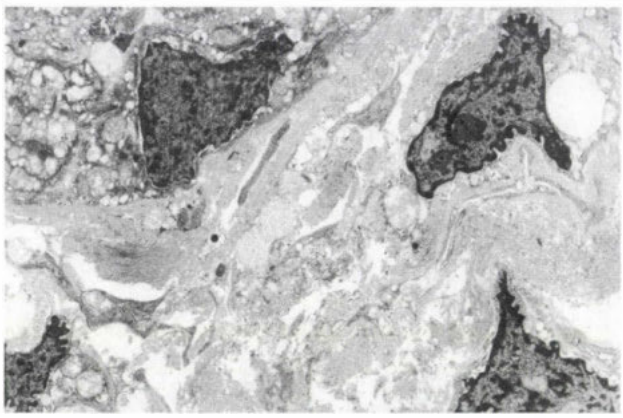


4. ábra: Hepatocyta cytoplasmarészlet (H). A cytoplasmában lipofuszcinszerű szemcsék, szabálytalan elektrondenz részekkel. A kép jobb oldalán a pusztuló hepatocyta melletti phagocytarészletben (PH) óriáscytolysosoma. Nagyítás: 6270 ×



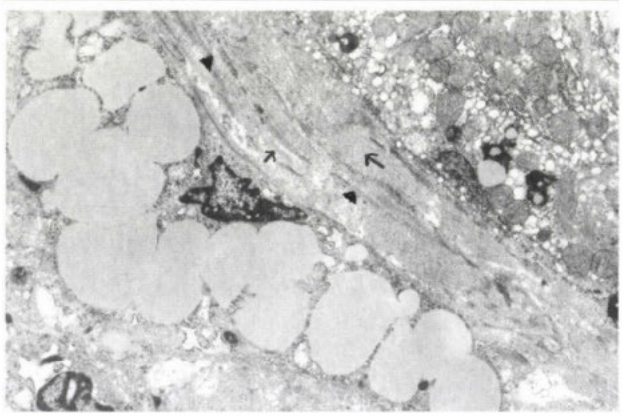
5. ábra: Átalakult sinusoidfal részlete (S). Ellapult elektrondenz sinusoidalis sejt cytoplasmamaradvány. A tágult Disse-térben mátrixszerű anyag és PS-sejt részlete. Nagyítás: 5720 ×

A májbioptatum egyéb területein a pusztuló-elhaló hepatocyták csoportjainak szomszédságában sajátos myofibrosus szövet foglal helyet, amelyben a PS-sejtek jelentős aktiválódása, proliferatiója, és transzformációja figyelhető meg. A májlebenykékben ezeket a daganatos részeket határoló sávszerű vagy nagyobb összefüggő területeken a PS-sejtek transzformálódó átmeneti alakjai, ezek hosszú cytoplasmanyúlványai és a kialakult myofibroblastsejtek rendezetlen csoportjai mutatkoznak *(6. ábra)*. A myofibroblastsejtek jelentős cytoplasmanyúlványokkal rendelkeznek. Cytoplasmájuk durva felszínű endoplasmaticus reticulumban igen gazdag, magányosan vagy tömörült formában párhuzamosan helyeződő myofilamentumcsoportokat tartalmaz. A sejtek körül szakaszosan basalis

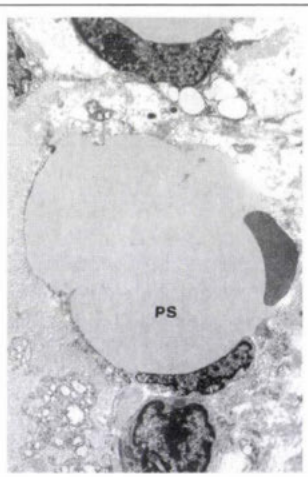


6. ábra: Az elhaló hepatocarcinoma sejtek szomszédságában képződő lipidcsepptartalmú myofibroblastsejtekből, ezek hosszú cytoplasmanyúlványainak szövedékéből álló myofibrosus területek. Nagyítás: 6270 ×

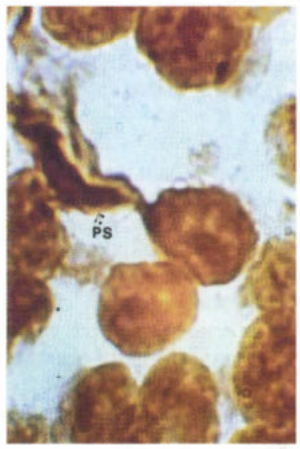
membrán is látható *(7. ábra)*. Az átalakulás szakában lévő, vagy a már átalakult PS-sejtekben feltűnő és jellegzetes lipidcseppgazdagság mutatkozik. Ez a cytoplasmában több nagyobb lipidcsepp megjelenésében vagy egy nagyobb óriás lipidcsepp felhalmozódásában nyilvánul meg. A lipidcseppek a cytoplasma nagy részét elfoglalják, a sejtmagot általában összenyomják, a maghártya behúzódásoktól egyenetlen, a sejtmag ellapult, sokszor kifli alakúvá formálódott *(8. ábra)*. Egyes aktiválódott sejtek cytoplasmájában és közvetlen szomszédságában mátrixszerű anyag felhalmozódása, filamentumok kialakulása figyelhető meg.



7. ábra: A Disse-térből a hepatocyták közé nyomuló, típusos myofibroblastsejt, cytoplasmájában párhuzamosan futó (→), a sejthatár mentén sűrűn tömörülő myofilamentumokkal (▲), A sejt körül basalis membrán részletek. Nagyítás: 6270 ×



8. ábra: A PS-sejt (PS) cytoplasmájában óriáslipidcsepp, a sejtmag félholdalakúra zsugorodott, a cytoplasma szomszédságában bőséges mátrixszerű anyag. Nagyítás: 4940 ×



9. ábra: A máj parenchymasejtjei között egy elnyúlt Ito-sejt (PS) látszik mely erős barna színreakciót mutat; ez retinolsav-receptor jelenlétét jelzi (RAR immunperoxidáz) Nagyítás: 600 ×

A paraffinba ágyazott májbiopsiás anyagból elvégzett antimon-trikloridos-kloroformos A-vitamin-kimutatás és ugyanezen anyagból az A-vitamin-receptor-meghatározás a PS- (Ito-) sejtek és a májsejtek lipidcseppjeiben igen gazdag A-vitamin-tárolásra utalt *(9. ábra)*.

A szövettani, illetve az elektronmikroszkópos vizsgálattal egyértelműen eldönthető volt, hogy a folyamat primer, microtrabecularis típusú, alacsony malignitású hepatocellularis carcinomának (HCC) felel meg, amit az éretlen, illetve a viszonylag kis számban megfigyelhető osztódó sejtalakok alapján véleményeztünk. A feltételezett áttéti folyamat, vagy más primer májdaganat az elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálatokkal egyértelműen kizárható volt. A szöveti kép viszonylag egyöntetű volt, fénymikroszkópos vizsgálattal kifejezett malignitásra utaló elhalásokat nem leltünk, de a klinikai kórlefolyás, a folyamat multiplex természete, progressziója, az éretlen sejtek és osztódó sejtalakok a benignus hepatocellularis adenoma ellen szóltak.

A néhány napos kivizsgálás, illetve a májbiopsia elvégzése után belgyógyászati osztályunkról a 49 éves nőbeteget alacsony malignitású hepatocellularis carcinoma diagnózissal további kezelés céljából a Péterfy Sándor utcai Kórház Rendelőintézet „A" Belgyógyászat és Onkológiai Osztályra irányították, ahol kemoterápiás (actinomycin és fluorouracil), valamint helyi, hyperthermiás kezelést kapott.

A kórszövettani és elektronmikroszkópos leletben foglaltak, nevezetesen a szokatlanul nagy arányú PS-sejt-aktivitás, és bennük a lipidcsepp-megszaporodás A-vitamin-intoxicatio gyanúját vetette fel. Ez utóbbinak a morfológiai vizsgálatok alapján a PS-aktivitás fokozódásban, a folyamat progressziójának gyorsításában vélhetően aktív szerep tulajdonítható. Ezért a beteget kórházunkból való távozása után még felkerestük, hogy egészségi állapotára, valamint életmódjára vonatkozóan részletesebb adatokat szerezzünk. A tumorellenes gyógykezelés alatt álló beteg rövidesen személyesen jelentkezett. Érdeklődésünkre elmondta, hogy a család felmenő tagjaiban anyai és apai ágon egyaránt több carcinomás megbetegedés fordult elő. Ezért nőbetegünk és nőtestvére az elmúlt években vegetariánusszerű életmódot folytatott, és huzamosabb időn át polivitaminkészítményeket is szedett. A főként növényi eredetű táplálékok között naponta 4–5 sárgarépából készült turmix is szerepelt. Ezen

újabb adatok birtokában és a biopsiás anyag fény- és elektronmikroszkópos vizsgálata alapján feltételeztük, hogy a betegben a hepatocellularis carcinoma mellett egyidejűleg A-vitamin-intoxicatio is fennáll. Ezek alapján a betegnek a továbbiakban az előírt szokásos tumorellenes gyógykezelés fenntartását, az A-vitamin-tartalmú készítmények és a mindennapos turmix fogyasztásának elhagyását javasoltuk.

A diagnózis felállítását (a biopsia végzésének időpontját) követően egy év telt el. Ez alatt a beteg az életmódján változtatott, az A-vitamin-tartalmú készítmények szedésével felhagyott, és nem fogyasztotta a korábban szokásos sárgarépaturmixot sem. Tumorellenes gyógykezelése befejeződött.

A betegnek jelenleg (2001. 04. 02-án) a májbiopsia után eltelt egy évvel nincsenek hasi fájdalmai, panaszai, gyakorlatilag panaszmentes, a családban vállalt munkáját könnyen ellátja, egészségi állapota jó, testtömege néhány kilogrammal növekedett, májfunkciós próbáinak kóros értékei pedig jelentősen csökkentek.

Megbeszélés

A multiplex májelváltozás hátterében álló daganatos folyamat pontos természetét, az alacsony malignitású hepatocellularis carcinoma diagnózisának felállítását csak a komplex fény-, elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálatok tették lehetővé.

A májbiopsziás anyag ultrastrukturális elemzése az A-vitamin-intoxicatio fennállására hívta fel figyelmünket, ami – az irodalmi adatok alapján – feltételezhetően károsan befolyásolta a daganatos beteg általános állapotát, és valószínűsíthető, hogy előnytelenül hatott a kórfolyamat progressziójára is.

Az alábbiakban a PS-sejtek carcinogenesisben játszott szerepét és az A-vitamin-intoxicatio összefüggéseit tárgyaljuk az irodalmi adatok és saját megfigyeléseink alapján.

Köztudott, hogy a sinusoidokat körülölelő PS-sejtek megszaporodása kórosan befolyásolhatja vagy akadályozhatja a véráramlás irányát a sinusoidok falában, vagy egyebütt a májlebenykékben. Több szerző megállapítása (2, 3, 6, 7, 24) szerint hepatocellularis carcinomában gyakran észlelhető a sinusoidfal és a Disse-tér károsodása, így a hepatocyták elváltozása mellett ez is diagnosztikai jelentőségű. Betegünk májbiopsiás anyagában is megfigyelhető volt a carcinomafészkek körül a kórosan differenciálódott hepatocytasorok mentén elhelyeződő sinusoidok és Disse-terek finom szerkezeti elváltozása. Nevezetesen a sinusoidalis sejtek megfogytak, degenerálódtak, a Disse-terekben egyes szakaszokon kóros mátrixanyag halmozódott fel, ebben PS-sejtek cytoplasmanyúlványainak valamint kollagénfibrillumok megjelenése mutatkozott, ami lényegében a sinusoidok capillarisatiójának heveny és idültebb jeleire utalt.

A vizsgálatok során igen szembetűnő volt, hogy betegünk májbiopsiás anyagában a PS-sejtek nagymértékben aktiválódtak (megszaporodtak, megnagyobbodtak), és igen kifejezett volt bennük a lipidcseppek felhalmozódása. A hypertrophiás PS-sejtek a Disse-térben, eredeti fix helyükön szórványosan, vagy pedig nagyobb csoportokban a tumorsejtek körüli területeken mutatkoztak. Ez utóbbi helyeken a felhalmozódott mátrixszerű anyagban myofilamentumokban gazdag PS-sejtek hosszú cytoplasmanyúlványaikkal, közöttük III. típusú kollagénfibrillumokkal, sajátságos hyperplasticus-myofibrosus elhatároló-védő szövetet hoztak létre.

Enzan és mtsai 24 hepatocellularis carcinomás betegen végzett vizsgálatainak tapasztalatai szerint a PS-sejtek aktiválódása a tumorban jelentkező necroticus gócok kialakulásával egyidejűleg jelentkezik (3). Bár betegünk biopsiás anyagában a szövettani vizsgálatok során (fénymikroszkópos vizsgálattal) összefüggő elhalásos területeket még nem tudtunk fellelni, elektronmikroszkópos vizsgálatokkal (ultrastrukturális szinten) már kimutatható volt a hepatocyta eredetű ráksejtekben az egyes sejtorganellumok (mitochondriumok, endoplasmaticus reticulum, sejtmag) elhalása. Mindezeket alátámasztotta a pusztuló ráksejtekben a lysosomák, a cytolysosomák, a lipofuszcinszemcsék felszaporodása is, valamint a necrobioticus sejtek környékén megjelenő macrophagok.

Az említett szerzők által vázolt elképzelés a PS-sejtek aktiválódására vonatkozóan betegünkön is megerősíthető volt. Ellentmondás volt azonban a viszonylag enyhe fokú és még csak ultrastrukturális szinten észlelhető sejtorganellumokra szorítkozó elhalásos jelenségek, valamint az igen kifejezett PS-sejt-aktiválódás között. A ráksejtekben észlelt kezdeti, enyhébb fokú ultrastrukturális elváltozások önmagukban nem adtak kielégítő magyarázatot a PS-sejtek nagyarányú aktivitására.

Köztudott, hogy a PS-sejtek a lipidcseppekben tárolják, és innen továbbítják az A-vitamint. Több szerző megállapítása szerint a PS-sejtekben a lipidcseppek mennyisége egyenes arányban áll ezen sejtek A-vitamin-tartalmával. Krónikus májbeli folyamatokban a PS-sejtek transzformálódó és myofibroblast formáiban a szerzők rendszerint már csak megfogyott, kisszámú lipidcsepp előfordulásáról számolnak be. Ezt azzal magyarázzák, hogy a PS-sejtek proliferatiós kapacitásuk fokozódásával, régi feladatukat elhagyva nem tárolják tovább a retinoidokat, így az A-vitamin-tartalmú lipidcseppjeik megfogynak. Az átalakult myofibroblastok fő feladata extracellularis mátrixproteinek szintetizálása és kiválasztása, és a májlebenykékben a myofibroticus folyamatok kialakítása. Eltérő a PS-sejtek viselkedése A-vitamin-intoxicatio esetén. Ilyenkor a PS-sejtekben a transzformáció anélkül indul meg, hogy A-vitamin-tartalmú nagy lipidcseppjeiket elvesztenék (7, 8). Ez utóbbi szerzők és saját (11) megfigyelésünk alapján a myofibroblastokban a nagyszámú lipidcsepp előfordulása A-vitamin-intoxicatióra utalhat, és az elektronmikroszkópos diagnosztikai munkában felhasználható. Megjegyzendő, hogy néhány betegség, mint a primer biliaris cirrhosis, a cholestasis, a krónikus pancreatitis, a diabetes, az immunhiányos szindróma során a PS-sejtekben a lipidcseppek accumulatiójához általában nem társul A-vitamin-intoxicatio. Krónikus alkoholos májban pedig általában csökken az A-vitamin-tartalom (4, 7, 8, 14).

Betegünk májbiopsiás anyagában a Disse-térben elhelyezkedő PS-sejtekben és az aktiválódott átme-

neti alakokban, valamint a myofibroblasttá alakult sejtekben is nagy lipidcsepphalmazokat, vagy egy óriás lipidcseppet lehetett megfigyelni. Feltevésünk szerint ezt esetünkben a szervezet mindennapos, túlzottan gazdag A-vitamin- és karotinellátása indukálhatta, és ez aktiválta leginkább a szóban forgó A-vitamin-tároló sejteket. Ezt támasztja alá a beteg májbiopsiás anyagából elvégzett immunhisztokémiai vizsgálat eredménye is, amely a PS-sejtekben, valamint a hepatocytákban magas A-vitamin-tartalomra utalt. Betegünkben tehát nem a tumorsejtek elhalása, hanem feltehetően a túlzott mértékű A-vitamin-bevitel indukálta a PS-sejteket. Véleményünk szerint valószínűleg az A-vitamin-intoxicatio vezetett a többgócos folyamat szokatlanul gyors progressziójához. A carcinomasejtek és szomszédságukban a PS-sejthalmazok mindkét májlebenyben daganatmetastasisra emlékeztető multiplex hyperplasticus területeket hoztak létre, így a máj jelentősen megnagyobbodott. Mindezeket kizárólag a bioptatum fény- és elektronmikroszkópos vizsgálata tudta tisztázni.

Az irodalomban serdülőkorú gyermekekben és felnőttekben önálló kórképként jelentkező, enyhébb, súlyosabb májfunkciós zavarral és egyéb klinikai tünetekkel (gyermekekben gyakran fejfájással) járó, valamint a súlyosabb esetekben a májban jellegzetes ultrastrukturális szerkezetet mutató krónikus A-vitamin-intoxicatiót számos szerző leír (5, 7, 10, 12, 17, 23). Ezek korai felismerés esetén reverzíbilisek, és kb. 1 éven belül rendeződhetnek. Ellenkező esetben súlyos idült májbeli folyamatokkal (hepatomegaliával) járó kórképek fejlődhetnek ki. Child-C stádiumban lévő cirrhoticus esetek során is felfedtek és leírtak fokozott A-vitamin-retentiót (12, 17). Máskor valamilyen alapbetegség jobbítása, gyógyítása céljából hosszabb ideig (akár terápiás adagban is), vagy intenzívebben alkalmazott A-vitamin-terápia következményeként jelentkezhet A-vitamin-intoxicatio (5).

Jelen dolgozatunkban ismertetett eset ez utóbbiakhoz sorolható. Feltehetően – a tumorsejtellenes gyógyszerek hatása mellett – az A-vitamin- valamint a retinolbevitel elhagyása is kedvezően befolyásolta a folyamatot, és mind a daganatsejt-képződés, mind a PS-sejtek aktiválódása, transzformációja lényegesen csökkent. A beteg állapota örvendetesen javult, testtömege növekedett, a májfunkcióra utaló paraméterek korábbi kóros értéke lényegesen csökkent.

Ugyancsak figyelemre méltó, hogy hepatocellularis carcinomában a szerzők által megfigyelt sinusoid fal és Disse-térkárosodás (sinusoid capillarisatio) a májtumor további növekedésében, terjedésében, a gyógykezelés eredményességében szintén jelentős. Ezen túlmenően a sinusoidális sejtek fokozódó pusztulása a szervezet ellenanyag-képzését is befolyásolhatja, csökkentheti. Ez utóbbi fokozódhat, ha a túlzott retinoidtárolás miatt a PS-sejtek nem képesek a velük szoros kapcsolatban álló maradék Kupffer-sejtek phagocytáló képességének segítésére, mivel funkcionális kapacitásuk a túlzott retinoltárolás miatt lényegében blokkolódik.

Idült májbetegségben szenvedő betegekben figyeltek meg, hogy A-vitamint terápiás adagban szedő betegekben, a cirrhoticus elváltozások 5–6 évvel korábban jelentkeztek (5).

A fentiekben közöltek alátámasztják a májbiopsiás elektronmikroszkópos vizsgálatok jelentőségét és szükségességét. Rámutatnak a májbetegségekben szenvedő betegek gyógykezelésében alkalmazott A-vitamin-terápia veszélyeire.

Köszönetnyilvánítás: A fény- és elektronmikroszkópos metszetek és felvételek elkészítéséért Rahói Ernőné, Dobai Éva és Rápoltiné Peszlen Beatrix munkatársainknak ezúton fejezzük ki köszönetünket.

IRODALOM: 1. *Bartók I., Tóth, J., Remenár, É. és mtsa:* Fine srtucture of perisinusoidal cells in developing human and mouse liver. Acta. Morph. Hung., 1983, *31,* 337- 352. – 2. *Donato, M. F., Colambo, M., Matarazzo, F. és mtsai:* Distribution of basement membrane componets in human hepatocellular carcinoma. Cancer, 1989, *63,* 272-279. – 3. *Enzan, H., Himeno, H., Iwamura, S. és mtsa:* Alpha- smooth muscle actin- positive perisinusoidal stromal cells in Human Hepatocellular carcinoma. Hepatology, 1994, *19,* 895-903. – 4. *Erickson, J. M., Mawson, A. R.:* Pausible role of endogenous retinoid (Vitamin A) toxicity in the pathophysiology of primary biliary cirrhosis. J. Theor. Biol., 2000, *206,* 47-54. – 5. *Geubel, A. P., De Galocsy, C., Alves, N. és mtsai:* Liver damage caused by tharapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. Gastroenterology, 1991, *100,* 1701-1709. – 6. *Haratake, J., Scheuer, P. J.:* An immunohistochemical and ultrastructural study of the simusoids of hepatocellulalar carcinoma. Cancer, 1990, *65,* 1985- 1993. – 7. *Hautekeete, M. L., Geerts, A.:* The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. Virchows Arch.,1997, *430,* 195-207. – 8. *Hruban, Z., Russel, R. M., Boyer, J. L. és mtsai:* Ultrastructural changes in livers of two patients with hypervitaminosis A. Amer. J. Path., 1974, *76,* 451-461. – 9. *Imuzuka, S., Ueno, T., Torimura, T. és mtsai:* Immunohistochemistry of the hepatic extracellular matrix in acute viral hepatitis. Hepatology, 1990, *12,* 249-256. – 10. *Jacques, E. A., Buschmann, R. J., Layden, T. J.:* The histopathologic progression of vitamin A induced hepatic injury. Gastroenterology, 1979, *76,* 599-602. – 11. *Kapp P, Nemesanszky E., Haba T. és mtsai:* Diagnostic significance of evaluating liver biopsy specimens by electronmicroscopy. Zeitschrift f. Gastroenterology, Abctract 087, 1999, *37,* 403-458. – 12. *Kistler, H. J., Plüer, S., Dickenmann, W. és mtsa:* Portale Hypertonie ohne Leberzirrhose bei chronischer Vitamin A-Intoxikation. Schweiz. Med. Wschr., 1977, *107,* 825-832. – 13. *Le Bail, B., Bioulac-Sage, P., Senuita, R. és mtsai:* Fine structure of hepatic sinusoids and sinusoidal cells in disease. J. Electronmicrosc. Tech., 1990, *14,* 257-282. – 14. *Leo, M. A., Lieber, Cs.:* Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. N. Engl. J. Med., 1982, *307,* 597-601. – 15 *Mathew, J., Hines, J. E., James, O. F. W. és mtsa:* Non parenchymal cell responses in paracetamol (acetaminophen) induced liver injury. J. Hepatol., 1994, *20,* 537-541. – 16. *McCuskey, R. S.:* Adynamic and static study of hepatic arterioles and hepatic sphincters. Am. J. Anat., 1996, *119,* 455-461. – 17. *Muenter, M. D., Perry, H., Ludwig, J.:* Chronic vitamin A intoxication in adults. Hepatic, neurologic and dermatologic complications. Amer. J. Med., 1971, *50,* 129-136. – 18. *Popper, H., Brenner, S.:* The fat of excens vitamin A stores during depletion. J. Nutr., 1942, *23,* 431-441. – 19. *Popper, H., Piez, K. A.:* Collagen metabolism in the liver. An annotated and supplemented report of workshop at the National Institute of Health on February 28. and March 1. 1977, Digestive Diseases., 1978, *23,* 641. – 20. *Remenar, É., Tóth, J., Virágh, Sz. és mtsa:* Postnatal developement of perisinusoidal cells in the porcine liver. Acta Morph. Acad. Sci. Hung., 1982, *30,* 35-48. – 21. *Russel, R. M., Boyer, J. L., Bagheri, S. A. és mtsa:* Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting portal hypertension and ascites. N. Engl. J. Med., 1974, *291,* 435-440. – 22. *Stroebel, P., Mayer, F., Zerban H. és mtsa:* Spongiotic pericytoma: a benign neoplasm deriving from the perisinusoidal (Ito) cells in rat liver. Am. J. Pathol., 1995, *146,* 903-913. – 23. *Sulzbrger, M. B., Lazar, M. P.:* Hypervitaminosis A. J. Amer. Med. Ass., 1951, *146,* 788-793. – 24. *Tabarin, A. P., Bioulac-Sage, L., Boussarie, L. és mtsai:* Hepatocellular carcinoma developed on noncirrotic livers. Arch. Pathol. Lab. Med., 1987, *111,* 174-180. – 25. *Yamaoka, K., Nouchi, T., Marumo, F. és mtsa:* Alfa- smooth muscle actin expression in normal and fibrotic livers. Dig. Dis. Sci., 1993, *38,* 1473-1479. – 26. *Wake, K.:* „Sternzellen" in the liver perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. Am. J. Anat., 1971, *132,* 429-462.

(Kapp Pál dr., *Budapest,* Frankel Leó u. 17–19. 1027)

Arteria basilaris óriásaneurysma műtéti kezelése hypothermiában végzett keringésmegállítás alatt

Barzó Pál dr.[1], Bogáts Gábor dr.[2], Babik Barna dr.[2], Hortobágyi Annamária dr.[3], Vörös Erika dr.[4], Nagy Endre dr.[4], Mencser Zoltán dr.[1], Csepregi László dr.[2], Mátyás Klotild dr.[5] és Bodosi Mihály dr.[1]

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum,
Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Klinika (igazgató: Bodosi Mihály dr.)[1]
Szívsebészeti Klinika (igazgató: Bogáts Gábor dr.)[2]
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika (igazgató: Lencz László dr.)[3]
Radiológiai Klinika (igazgató: Palkó András dr.)[4]
Kecskeméti 2. számú Katonai Kórház, Ideggyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Zimányi Anna dr.)[5]

A vertebrobasilaris érrendszer óriásaneurysmáinak sebészi ellátása amellett, hogy technikai nehézsége okán nagy kihívást jelent, magas morbiditással jár. A szerzők a műtéti kockázat csökkentése érdekében mély hypothermiát és keringésmegállítást alkalmaztak óriás basilaris aneurysma ellátása során. A 48 éves nő hirtelen jelentkező fejfájás miatt került felvételre. A mágneses rezonancia vizsgálat az arteria basilarison, annak kezdeti szakaszán óriásaneurysmát mutatott ki. A felvételt követő második napon az aneurysma újbóli megrepedése következtében jobb oldali hemiparesis és alsó agyidegtünetek jelentkeztek. A szívsebészeti technikát az aneurysma ellátása során sikeresen alkalmazták lényeges neurológiai komplikáció nélkül. Ezen kezdeti tapasztalat is azt mutatja, hogy a hagyományos technikával csak magas kockázattal ellátható, hátsó skálában helyet foglaló óriásaneurysmák műtéti kezelése nagy biztonsággal elvégezhető, ha mély hypothermiában és extracorporalis keringésben a szív és a keringés átmeneti megállítására lehetőség van.

Kulcsszavak: óriásaneurysma, arteria basilaris, hypothermia, keringésmegállítás

Surgical treatment of giant basilar artery aneurysm – elective hypothermia and circulatory arrest. Surgical management of giant and complex posterior circulation aneurysms continues to be a technically difficult task with high operative morbidity. To minimize morbidity we have used cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for the treatment of a giant basilar aneurysm. A 48-year-old woman presented with sudden headache. Magnetic resonance angiography revealed a giant basilar aneurysm. On the 2nd hospital day she developed right sided hemiparesis and cranial nerve deficits as a result of the second rupture of the aneurysm. The aneurysm was successfully treated and no significant neurological complications were related to this technique. This initial experience indicates that patients with giant posterior circulation aneurysm that cannot be treated using conventional techniques might benefit from a surgical approach that included the use of deep hypothermic circulatory arrest.

Key words: giant aneurysm, arteria basilaris, hypothermia, circulatory arrest

Az elmúlt 20–30 évben az idegsebészetben használatos technika hatalmas fejlődésen ment keresztül. Ennek köszönhetően az egyik legnagyobb kihívást jelentő aneurysmasebészet eredményessége szintén jelentősen javult. Ma már elmondhatjuk, hogy az 1 cm-nél kisebb aneurysmák műtéti ellátása 2%-nál kisebb intraoperatív komplikációval jár. Figyelemre méltó azonban, hogy a műtéti szövődmények aránya meredeken emelkedik az érzsák átmérőjének növekedésével, és akár az 50%-ot is meghaladhatják, ha az arteria basilarison vagy az arteria vertebralison helyezkednek el (6, 17). A várható magas szövődményráta és a 25%-ot meghaladó mortalitás miatt az idegsebészek egy jelentős része ez utóbbi eseteket inoperabilisnak tekinti, illetve műtét elvégzését csak közvetlen életveszély esetén vállalja. Éppen ezért a műtéti biztonság fokozása érdekében a csúcstechnika alkalmazására, sőt szükség esetén több szakterület legújabb vívmányainak ötvözésére is rákényszerülhet a gyakorló idegsebész.

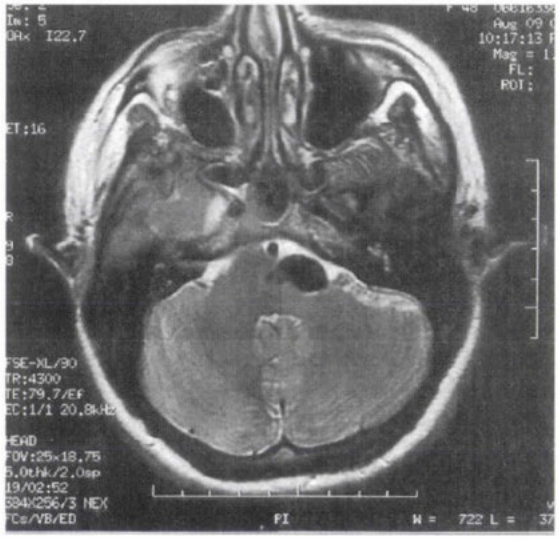
Ilyen lehetőség a teljes keringésmegállásban végzett beavatkozás, melynek első próbálkozásai több mint 30 évvel ezelőttre nyúlnak vissza (5, 12, 14, 20). Annak ellenére, hogy számos, a kezdeti sikertelenségekért felelőssé tehető tényezőt azóta sikerült kiküszöbölni, a mortalitás, illetve morbiditás számottevően nem csökkent, és jelenleg is 15–40% között mozog (1, 10, 16, 19, 21). Mindez talán azzal magyarázható, hogy az intervenciós, azaz az endovascularis sebészet térhódítása tovább szűkíti ezt a betegcsoportot, így valóban csak a legnehezebb, a „klasszikus technikával" inoperabilisnak minősít-

hető esetekben kényszerülnek az idegsebészek a beavatkozás extracorporalis keringésben, illetve szükség esetén keringésmegállásban való elvégzésére.

Az eddigi közlemények alapján Európában alig, de világviszonylatban is csak igen kevés esetben alkalmaztak idegsebészeti beavatkozás során a hypothermiát, valamint keringésmegállást. Miután nincs tudomásunk arról, hogy ilyen megoldásról korábban hazánkban hírt adtak volna, közleményünkben az első ilyen sikeres beavatkozásról, és az ennek kapcsán szerzett tapasztalatokról adunk számot (1, 2, 5–7, 11, 12, 14, 16–21).

Esetismertetés

A 48 éves nő másfél éve fokozódó fejfájást panaszolt. 2000. augusztus 9-én a fürdőszobában hirtelen hasító tarkótáji fejfájás és ezt követően eszméletvesztés és hányás jelentkezett. A helyi ideggyógyászati osztályra került felvételre, ahol a koponya-CT-vizsgálat subarachnoidealis vérzést igazolt. Állapota gyógyszeres kezelésre jelentősen javult, és a fejfájást leszámítva szinte tünetmentes állapotban került osztályunkra felvételre. Az MR angiográfiás majd DSA-vizsgálat a bal oldali arteria vertebralis és arteria basilaris találkozásánál, az arteria cerebelli anterior inferior eredésénél 2,5–3 cm legnagyobb átmérőjű, az agytörzset komprimáló lobularis érzsákot, ún. „vertebral junction" aneurysmát mutatott ki *(1., 2. és 3. ábra)*.



1. ábra: Axialis, T_2-súlyozott MR-felvétel
Jól látható az aneurysma által okozott agytörzsi kompresszió

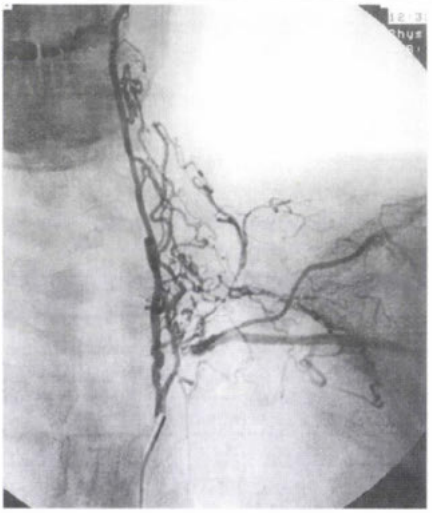
A kórelőzményi adatok szerint 18 éves korában Takayashu-arteritist mutattak ki a betegnél, mely miatt nyitott mitralis commissurotomian esett át. Ezen megbetegedésre utalt a DSA-vizsgálat során kimutatott jobb oldali arteria subclavia elzáródás és a „vertebralis steal" jelenség *(4. ábra)*.



2. ábra: AP irányú DSA-felvétel
Az aneurysma elsősorban a jobb oldali arteria vertebralisból telődik



3. ábra: Oldalirányú MR-angiográfia
Az aneurysma közvetlenül az arteria vertebralis és basilaris átmenetben helyezkedik el, ún. „vertebral junction" aneurysma



4. ábra: A Takayasu-arteritis következtében kialakult „subclavian steal" DSA-képe

Az osztályunkra való felvételét követő második napon reggel székelés közben újra néhány másodpercig tartó eszméletvesztése jelentkezett. A lumbalpunctio során egyneműen véres liquor ürült, utalva az aneurysma újabb megrepedésére. Ekkor már a betegnél enyhe dysarthria, nyelési nehézség és jobb oldali latens hemiparesis alakult ki. Miután a többszöri ruptura és a beteg állapota minél előbbi beavatkozást tett szükségessé, műtéti kezelés mellett döntöttünk, amit 6 nappal az első vérzést követően végeztünk el.

Műtéti előkészítés

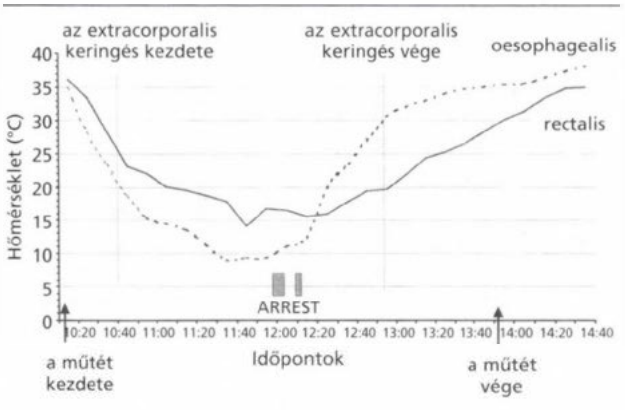
Az elváltozás elhelyezkedése, nagysága és a beavatkozás alatti újravérzés veszélye miatt a hagyományos módon végzett operáció csak óriási kockázattal lett volna elvégezhető, ezért hypothermiában, extracorporalis keringésben végzett műtét mellett döntöttünk. Ez lehetővé tette szükség esetén a szív, illetve a keringés akár hosszabb ideig történő megállítását is. Miután a beteg Takayasu-arteritisben szenvedett és a perifériás erek állapota bizonytalanná tette az arteria femoralison keresztüli retrográd perfúziót, ezért ehelyett sternotomiát és jobb pitvari kanülálást határoztunk el. A műtét így még biztonságosabbá vált, hiszen jobb vénás visszaáramlást tett lehetővé, ráadásul szükség esetén bal kamrai kompresszióra is módot adott. A laboratóriumi vizsgálatok normális értékeket mutattak, kivéve a hemoglobin- és a hematokritértékét, melyek egyaránt anaemiára utaltak (72 g/l, 0,22 l/l). Mindezek miatt a műtét előkészítéseként a beteg 600 ml választott (a korábbi transzfúziók miatt) vörösvértestmasszát kapott. A szív ultrahangvizsgálata jó bal kamra funkció mellett (ejectiós frakció 62%), enyhe (I., illetve II. fokú) tricuspidalis, illetve mitralis insufficientiát igazolt. A kimutatott elváltozások klinikai tüneteket nem okoztak.

A műtét menete

A műtéti előkészítéshez a beteg praemedicatioként im. 5 mg morfint, 5 mg midazolamot és 0,5 mg atropint kapott 45 perccel a műtőbe hozatal előtt. Az anaesthesia indukciójaként 250 μg/kg/min dózisban propofol infúziót indítottunk el. A teljes izomrelaxatiót 0,1 mg/kg pipecuronium adásával értük el. Az intubálás stabil keringési paraméterek mellett, sympathicus válaszreakció nélkül történt. Az anaesthesia fenntartása céljából szükség szerint fentanyl, midazolam, pipecuronium bolusokat ismételtünk, míg a propofol infúzióját folytattuk. Az aorta és a jobb pitvari fülcse kanülálása előtt a véralvadást 3 mg/kg heparinnal felfüggesztettük; a hatást a cardiopulmonalis bypass (CPB) után 4 mg/kg protamin lassú infúziójával szüntettük meg. A beteget CPB előtt és után Siemens 900 C respirátorral lélegeztettük úgy, hogy az artériás szén-dioxid parciális nyomása folyamatosan 30–32 Hgmm volt, és az egyéb beállított paraméterek a volumenkontrollált lélegeztetés „standardjait" tükrözték. A CPB során a normothermiára számított teljes flow elérése után nem lélegeztettünk, a sav-bázis háztartás vezetésében α-állapotot használtunk. A műtét során folyamatosan monitorizáltuk az EKG-t, az arteria femoralisban mért vérnyomást, a centrális vénás nyomást, a belégzett oxigén és a kilégzett szén-dioxid gázkeverékben lévő arányát, a lélegeztetés mechanikai paramétereit és a nasopharyngealis, valamint rectalis hőmérsékletet. Óránként regisztráltuk a vizelet mennyiségét. A véralvadás gátlását, illetve annak felfüggesztését „activated clotting time" módszer segítségével ellenőriztük.

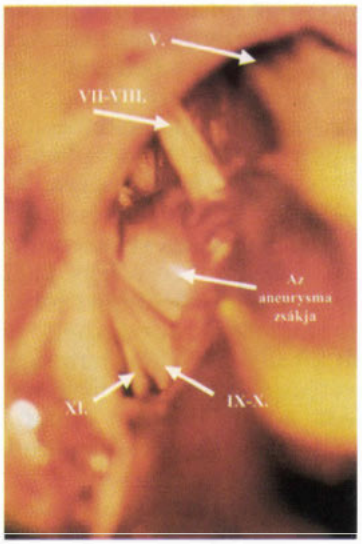
Háton fekvő helyzetben a fejet jobbra fordítva, valamint flectálva Mayfield-fejtartóba helyeztük. Bal oldalon lateralisan kiterjesztett suboccipitalis craniotomiát követően a durát retrosigmoidalisan a sinus transversustól a foramen magnum szintjéig Y alakban megnyitottuk, majd a liquor leengedését követően a bal oldali arteria vertebralist kerestük fel. Ezt követően fokozatosan elkezdtük az aneurysma körbejárását, elválasztva az aneurysma zsákját az azt tápláló mindkét oldali arteria vertebralistól, a nyaknál induló arteria cerebelli inferior anteriortól, valamint az elmenő arteria basilaristól. Miután a beteget az extracorporalis keringés ideje alatt teljes heparinvédelemben operáltuk, a vérzéscsillapításra különösen ügyelnünk kellett.

A koponyaműtéttel párhuzamosan a szívsebészeti team a sternotomiát követően a pericardiumot megnyitotta, és az aortát, a vena cava superiort, valamint a vena cava inferiort megkanülálta, és a beteget extracorporalis keringésre helyezte. A beteg hőmérsékletének csökkentését külső hűtéssel kezdtük el jégtömlők és takarók segítségével. Az extracorporalis keringés megindítását követően, amikor a testhőmérséklet elérte a 28 °C-ot, spontán kamrafibrilláció jelentkezett. Ezután a hűtést 0,2 °C/perc sebességgel folytattuk, 40–65 Hgmm-es perfúziós nyomás fenntartásával. A cardipulmonaris bypassban kezdetben 4000 ml/perc áramlást alkalmaztunk, majd az egyre alacsonyabb hőmérsékletnek megfelelően a perctérfogatot fokozatosan 1000 ml/perc-re csökkentettük. A hőmérséklet változását az *5. ábra* mutatja.



5. ábra: A műtét során a rectumban és az oesophagusban mért hőmérsékletváltozás

Mindezen idő alatt az aneurysma preparálása tovább folyt, előkészítve azt a klippeléshez *(6. ábra)*. Amikor a rectalis hőmérséklet elérte a 15 °C-t (az oesophagusban a 9 °C-t) a bypasst 2 percre megszakítva a vénás szárat kinyitottuk, és a teljesen vérmentes



6. ábra: A műtét alatt készült felvétel, melyen a IX-X. agyideg, valamint a VII-VIII. agyideg között látható az aneurysma zsákja

műtéti területben az összeesett aneurysmazsákot közvetlenül eredésénél egy nagy egyenes (Aesculap) klippel a keringésből kirekesztettük. Miután a keringés újraindítását követően az aneurysmazsák újra pulzálni kezdett, és láthatóvá vált, hogy a vérnyomás a klipp szárait nyitogatja, a bypasst megint 3 percre megszakítva az eredeti klipptől distalisan egy másik nagy egyenes klippet is felhelyeztünk. Ekkor már az aneurysma további telődést nem mutatott, így zsákját megnyitva az agytörzsi kompressziót teljesen megszüntettük. Az aneurysmát és a klippeket körbepreparálva meggyőződtünk, hogy az más eret, idegrendszeri struktúrát nem zár le, illetve nem sért, és sem az arteria vertebralis, sem az arteria basilaris lumenét a klipp nem szűkíti *(7. ábra)*. A korábbi felvételek alapján az aneurysmát részben kitöltő thrombust tételeztünk fel, azonban ez nem igazolódott, a zsák könnyen összeesett. A klippelés ideje 13 perc volt, amiben a teljes keringésmegállás (cardiac



7. ábra: A műtét után készült kontroll DSA-vizsgálat kóros értelődést nem mutat

arrest) ideje összesen mindössze 7 percet tett ki. Ezt követően az extracorporalis keringés segítségével a vér középhőmérsékletét 10 °C-kal a testhőmérséklet felett (maximum 40 °C-on) tartva közel 3 óra alatt a beteget fokozatosan az eredeti hőmérsékletre melegítettük vissza *(5. ábra)*. Amikor a testhőmérséklet elérte a 28 °C-t, a szívverés spontán megindult, külső cardioversio nélkül, így 35 °C-nál az extracorporalis keringést gond nélkül megszüntettük, a szívet dekanüláltuk, a thoracotomiás sebet zártuk. Protamin-szulfáttal a heparinisatiót felfüggesztettük visszaállítva a normális véralvadást. Ezután az eddig is szinte alig szivárgó vérzések is megszűntek a hátsó skálai műtéti területben, így a sebet megnyugtató körülmények között több rétegben szorosan zártuk.

Műtét utáni állapot

A műtétet követő harmadik napra a beteg tudata teljesen feltisztult, azonban ezzel párhuzamosan a műtét előtt már fennálló jelzett alsó agyidegtünetei és jobb oldali hemiparesise fokozódott. A mellkasi fájdalom, az általános gyengeség és a gyengült garatgégefunkciók miatt a beteg a légúti váladékát nem volt képes felköhögni, ezért tartva a bronchopneumoniától, a posztoperatív negyedik napon tracheostomia elvégzése mellet döntöttünk. Ettől kezdve a beteg állapota rohamosan javult. A második hét végére alsó agyidegtünetei az enyhe dysarthriát leszámítva megszüntek, a harmadik hét végére segítség nélkül járóképessé és önellátóvá vált. A műtét után négy héttel a beteget gyógyult állapotban otthonába bocsátottuk. Egy évvel a beavatkozást követően a beteg panaszmentes, és jelenleg mint pénzügyi osztályvezető régi munkahelyén dolgozik.

Megbeszélés

Az '50-es években alkalmazták először a cardiopulmonaris bypasst a szívsebészetben komplex congenitalis szívbetegségekben, illetve az aortaív súlyos kórfolyamataiban. Annak ellenére, hogy jelentőségét már korábban felismerték, csak 15–20 évvel később alkalmazták sikeresen az idegsebészetben az addig magas mortalitással járó óriásaneurysmák sebészi kezelésénél (5, 11, 19). Az eljárásnak számos előnye van. Az első és legfontosabb, hogy a műtéti terület teljesen vérmentes, ami lehetővé teszi az anatómia tisztázását. A második, hogy az aneurysma preparálása a megrepedés veszélye nélkül végezhető, ráadásul az érzsák, mely legtöbbször a látóteret beszűkítve éppen a nyak szabaddá tételét akadályozza, összeesett vagy legalábbis kezelhető állapotban van. Mindez elősegíti, hogy az idegsebész a klippet optimális helyzetben, a környező erek megkímélésével és az érzsák megrepedéséből származó heves vérzés kockázata nélkül helyezhesse fel.

Bemutatott esetünk mindezen előnyöket messzemenően demonstrálja, hiszen az aneurysma az agy-

törzs előtt foglalt helyet, egy olyan régióban, melynek megközelítése ép anatómiai viszonyok között is nehéz feladat a feltárásba eső agyidegek hálóján keresztül. Nem is beszélve arról, hogy a műtét előtt két alkalommal is bekövetkezett subarachnoidealis vérzés jelentősen akadályozta az anatómiai viszonyok tisztázását. A legnagyobb nehézséget mégis az óriásaneurysma zsákja jelentette, mely a feltárást kitöltve szinte lehetetlenné tette a mögötte elhelyezkedő aneurysmanyak valamint érstruktúrák kipreparálását. Kihasználva azonban a teljes hypothermia eléréséig fennálló fokozatosan csökkenő vérnyomást (az utolsó 30 percben a középnyomás 40–65 Hgmm volt), a zsák óvatos megkisebbítésével és mobilizálásával az éranatómia egy részét már a teljes keringésmegállás ideje előtt sikerült tisztázni.

A végső döntés előtt a hagyományos technikával elérhető, utolsó szóba jöhető eljárást, az arteria basilaris lezárását is mérlegelnünk kellett. Az eljárásnak azonban az esetek nagy részében még látszólag ép collateralis hálózat esetén is nehezen megjósolható, kritikus következményei lehetnek. Miután esetünkben a Willis-kör hátsó része nem bizonyult teljesnek, ráadásul még a bal oldali arteria subclavia vérellátását is a vertebrobasilaris rendszer szolgáltatta, az arteria basilaris lezárása kiszámíthatatlan és nagy valószínűséggel letalis következményekkel járt volna.

Természetszerűleg felmerült az aneurysma endovascularis ellátásának lehetősége is. Számos tényező miatt azonban ezt el kellett vetnünk. A legfőbb, ennek ellene szóló érv az érzsák térfoglaló hatása volt, melyet az intervenció során nem lehetett volna prompt megszüntetni. Ráadásul a térfoglalás a lehető legrosszabb helyen, a hátsó koponyagödörben, az agytörzs előtt helyezkedett el. A következő probléma a Takayasu arteritis következtében kialakult „subclavian steal" szindroma, valamint az alapbetegség miatt patológiás perifériás erek állapota volt. Ezek általában az endovascularis beavatkozást igen megnehezíthetik, sőt akár meg is gátolhatják. További szempont volt az aneurysma minél hamarabbi ellátása, hiszen 1 héten belül két alkalommal okozott eszméletvesztéssel járó subarachnoidealis vérzést, második alkalommal már alsó agytörzsi tünetekkel. Miután Magyarországon ez csak két intézményben (Budapest, Pécs) és csak erősen limitált számban lehetséges, továbbá néhány napos vagy hetes előkészítést és újabb szállítást igényelt volna, ezt a kezelési lehetőséget, mint alternatívát el kellett vetnünk.

Nyilvánvaló, hogy az általunk használt eljárásnak is több kockázati tényezője van, melyek közül három kulcsfontosságú. Ezek a *hypothermia mélysége*, a *keringésmegállás ideje* és a *haemostasis*. Egyes szerzők ide sorolják a barbituráthasználat jelentőségét is (18), azonban szerintünk a szer alkalmazása csak az eljárás biztonságát fokozza.

Mint ismeretes, mély hypothermiában az oxigénigényes enzimreakciók lelassulásával mind az agyi metabolizmus, mind az oxigénfelhasználás jelentősen csökken. Bár patkányokat 5 °C-ig, kutyákat 8–10 °C-ig különösebb morbiditás nélkül sikeresen lehűtöttek (15), emberszabású majmoknál és embernél ez a határ 10 °C (8). Ennek megfelelően a gyakorlatban 13–21 °C-os maghőmérséklet elérése után végeznek keringésmegállítást. Miután a morbiditás jelentősen megnő 15 °C alatt, és a mi beavatkozásunk során nem kellett hosszabb (40–50 percig tartó) szívmegállással számolnunk, így esetünkben 15 °C-os hypothermia alkalmazása volt a cél. A lehűtés mindezen pozitív hatása mellett azonban fontos megemlíteni, hogy alkalmazása nagy kihívást jelent az anaesthesiologus számára, hiszen számos élettani paraméter megváltozását idézi elő. Jelentősen emeli a vérviszkozitást és a gázok véroldékonyságának megváltozásán keresztül az anaestheticumok szállítását. Mindemellett emeli a vércukorszintet és csökkentve a vérátáramlást, valamint balra tolva a hemoglobin disszociációs görbéjét csökkenti a rendelkezésre álló oxigént (3, 4).

Az előbbiek alapján kézenfekvőnek látszik, hogy minél mélyebb a hypothermia, annál hosszabb lehet a *keringésmegállás*. Annak megállapítása azonban, hogy a kirekesztés az elért hőmérséklettől függően pontosan milyen hosszú lehet, nem egyszerű, és jelenleg sem egyértelműen meghatározott. Éppen ezért mindenki a lehető legrövidebb keringésmegállásra törekszik a szövődmények elkerülése végett. Természetesen az állatkísérletek, valamint a klinikai tapasztalatok alapján megközelítő értékeket kaphatunk. Használva a *Harper* által 1974-ben leírt hőmérsékleti koefficienst (Q), mely felnőtt embernél 27 °C-on 2, míg 17 °C-on 4,5, kiszámítható a keringésmegállítás viszonylag biztonságos időtartama. Eszerint embernél a maghőmérséklet 10 °C-kal, 27 °C-ra való csökkentése a 37 °C-on maximalisan alkalmazható 5 perces kirekesztés idejét duplájára, azaz 10 percre, míg a maghőmérséklet további 10 °C-szal való csökkentése a teljes keringésmegállás idejét 4,5-szeresére, azaz 40–50 percre emeli. Kiegészítve az eljárást barbiturát alkalmazásával, az időtartam tovább, akár 60–90 percre is növelhető főként gyermekeknél (19). Szerencsére a mi esetünkben ennek összideje nem haladta meg a 7 percet, ami összhangban van *Spetzler és mtsai* tanulmányával, ahol az átlagos keringésmegállás 11 perc volt. Véleménye szerint ez az időtartam önmagában még különösebb morbiditásemelkedéssel nem jár (18). Ezt alátámasztja saját betegünk műtét utáni állapota is, akinél a keringésmegállásnak semmilyen szövődményét nem észleltük, leszámítva azt, hogy átlagos koponyaműtéktől eltérően a beteg jóval lassabban, 48–72 óra után nyerte vissza teljes vigilitását, és elbocsátásakor kérdezve az első hétről nincsenek emlékképei.

A harmadik tényező, mely sebészeti szempontból talán a legtöbb szövődménnyel jár (2, 5, 13), a haemostasis befolyásolása, hiszen az extracorporalis keringés önmaga is jelentősen fokozza a vérzékenységet (haemodilutio, a thrombocyták károsodása, az alacsony hőmérséklet enzimatikus folyamatokat lassító hatása), másrészt az extracorporalis keringés idejére a beteg „teljes heparinisatio"-ban részesül, azaz a sebész ezen idő alatt a véralvadással nem számolhat. Ezért döntöttünk úgy, hogy a műtéti területet csak a heparinisatio felfüggesztését követően kezdtük zárni a posztoperatív vérzések elkerülése érdekében.

Összefoglalva elmondható, hogy jelenleg már Magyarországon is adottak a feltételek a hagyományos technikával inoperabilisnak vagy csak igen nagy perioperatív mortalitással járó agyi vascularis elváltozások extracorporalis keringésben és keringésmegállásban való elvégzésére. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a betegek ellátása csak olyan helyen javasolt, ahol a számos és elengedhetetlen tárgyi, valamint személyi feltétel teljesülése mellett a szívsebészeti és idegsebészeti team szoros együttműködésére is lehetőség kínálkozik.

IRODALOM: 1. *Ausman, J. I., Malik, G. M., Tomecek, F. J. és mtsai:* Hypothermic circulatory arrest and the management of giant and large cerebral aneurysms. Surg. Neurol., 1993, *40,* 289-298. – 2. *Baumgartner, W. A., Silverberg, G. D., Ream, A. K., és mtsai:* Reappraisal of cardiopulmonary bypass with deep hypothermia and circulatory arrest for complex neruosurgical operations. Surgery, 1983, *94,* 242-249. – 3. *Bay, J., Nunn, J. F., Prys-Roberts, C:* Factors influencing arterial PO2 during recovery form anaesthesia. Br J Anesth 1968, *40,* 398-407. – 4. *Bland, J. W. Jr., Dunbar, R. W., Kplan, J. A. és mtsai:* Anesthetic technic using profound hpothermia for correction of congenital heart defects in infants and small children. South Med. J., 1976, *69,* 831-833. – 5. *Drake, C. G., Barr, H. W. K., Coles, J. C. és mtsai:* The use of extracorporeal circulation and profound hypothermia in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. J. Neurosurg., 1964, *21,* 575-581. – 6. *Drake, C. G.:* Giant intracranial aneurysms: Experience with surgical treatment in 174 patients. Clin. Neurosurg., 1979, *26,* 12-95. – 7. *Gonski, A., Acedillo, A. T., Stacey, R. B.:* Profound hypothermia in the treatment of intracranial aneurysms. Aust. N. Z. J. Surg., 1986, 56, 639-643. – 8. *Gordon, A. S., Jones, J. C., Luddington, L. G.:* Deep hypothermia for intracardiac surgery. Am. J. Surg., 1960, *100,* 332-337. – 9. *Harper, H. A.:* Review of Physiological Chemistry, 14th ed. Lange Medical Publishers, Los Altos, 1973, 138. old. – 10. *Lawton, M. T., Raudzens, P. A., Zabramski, J. M., Spetzler, R. F.:* Hypothermic circulatory arrest in neurovascular surgery: Evolving indications and predictors of patient outcome. Neurosurgery, 1998, *43,* 10-21. – 11. *McMurty, J. G., III. Housepian, E. M., Bowman, F. O. Jr. és mtsai:* Surgical treatment of basilar artery aneurysms. Elective circulatory arrest with thoracotomy in 12 cases. J. Neurosurg, 1974, *40,* 486-494. – 12. *Michenfelder, J. D., Kirklin, J. W., Uihlein, A., és mtsai:* Clinical experience with a closed-chest method of producing profound hypothermia and total circulatory arrest in neurosurgery. Ann. Surg. 1964, 159, 125-131. – 13. *Morgan, H., Norzinger, J. D., Robertson, J. T. és mtsai:* Hemorrhagic studies with severe hemodilution in profound hypothermia and cardiac arrest. J. Surg. Res., 1973, *14,* 459-464. – 14. *Patterson, R. H. Jr., Fraser, R. A. R.:* Vascular neoplasms of the brainstem: A place for profound hypothermia and circulatory arrest. In Advances in Neurosurgery 3: Brain Hypoxia Pain. Szerk.: Penzholz, H., Brock, M., Hamer, J. és mtsai. Springer Verlag, Berlin. 1975, 425-428. old. – 15. *Reitz, B. A., Ream, A. K.:* Uses of hypothermia in cardiovascular surgery. In Acute Cardiovascular Management: Anesthesia and Intensive Care. Szerk.: Ream, A. K., Fogdall, R. P., Lippincott J. B. Philadelphia. 1982, 830-848. old. – 16. *Richards, P. G., Marath, A., Edwards, J. M. R. és mtsai:* Management of difficult intracranial aneurysms by deep hypothermia and elective cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. Br. J. Neurosurg, 1987, *1,* 261-269. – 17. *Solomon, R. A., Smith, C. R., Raps, E. C. és mtsai:* Deep hypothermic circulatory arrest for the management of complex anterior and posterior circulation aneurysms. Neurosurgery, 1991, *29,* 732-738. – 18. *Spetzler, R. F., Hadley, M. N., Rigamonti, D. és mtsai:* Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypotherma, and barbiturate cerebral protection. J. Neurosurg., 1988, *68,* 868-879. – 19. *Sundt, T. M. Jr.:* Results of surgical management. In Surgical Techniques for Saccular and Giant Intracranial Aneurysms. Szerk.: Sundt, T. M. Jr. Williams and Wilkins, Baltimore. 1990, 19-23. old. – 20. *Uihlein, A., MacCarty, C. S., Michenfelderr, J. D. és mtsai:* Deep hypothermia and surgical treatment of intracranial aneurysms: A five-year survey. JAMA, 1966, *195,* 639-641. – 21. *Williams, M. D., Rainer, W. G., Fieger, H. G. Jr. és mtsai:* Cardiopulmonary bypass, profound hypothermia, and circulatory arrest for neurosurgery. Ann. Thorac. Surg., 1991, *52,* 1069-1075.

(Barzó Pál dr., *Szeged,* Semmelweis u. 6. 6723
E-mail: barzo@orto.szote.u-szeged.hu)

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

MEDICINA

Adatok az orvostörténész Németh Lászlóról*

Németh László alkotói hagyatékában jelentékeny mennyiségű orvostörténeti vonatkozású írás is található. Ezek közül elsőként az „Orvostörténet és szellemtudomány" című tanulmányával foglalkozunk (1). Ez a munka 1934-ben jelent meg, a szerző programadó-polemizáló lapjában, a Tanú-ban, abban az időszakban, amikor a minőség forradalmának eszméjét meghirdette.

A szellemtudomány felől közelít az orvostörténelemhez. Ez számára nem annyira az 1930-as években nálunk is általánosan elfogadott szellemtörténeti kutatómódszer divatjából következhetett, mint inkább az író lelki habitusából, amely valamennyi történelmi probléma vizsgálatában az emberi gondolkodás időbeli módosulásaira, sokféleségére irányította a figyelmet.

Idézzünk a tanulmány nyitó mondatai közül: „Az orvostörténelem, mielőtt történet lenne, az emberi lélek alapjaiba néző „őslélek, vagy mélylélek tudomány"." ... „A logika a halál és a rettegő ember közé tudott legutoljára odaférni." ... „Ebben a szeszélyes, független akaratokkal tele világban a dolgok összefüggése is szétszakadt; ok és okozat közt gyengébb volt a kapcsolat, ami egymás után következett, már egymásból is következett."

Ilyen és hasonló jellemzésekkel vetíti elénk Németh László az emberi eszmélés kezdeteit, ami a primitív orvoslás igen hosszú időszakát meghatározta.

A nagy ókori kultúrák medicinájából az ismert karakterisztikumokat veszi sorra: a babiloniaiak asztrologizáló jóslásait, a hinduk fejlett sebészetét, a kínaiak számmítoszát és túldifferenciáló láz- és pulzusdiagnosztikáját, speciális terápiáit. Az egyiptomiakról megállapítja, hogy náluk minden betegségnek külön orvosa volt. Róluk azt az érdekességet emeli ki, hogy a „megállapodásra ítélt kultúrában", mint a többi hasonlóban, „nincs meg a fejlődés lendülete, s úgy tagozódik, hogy közben, mint élő szervezet, szétesik."

E gondolat még élesebb megvilágítására írja később: „Minden kultúra halad, de a haladás tévelygés, tehergyűjtés, minden betegségnek külön orvos, tízezer láz és skolasztikus orvoslás lesz, ha abban, aki haladni akar, nem lappang ott egy magasabb természet, mely tulajdonképpen csak önmagát fejti ki, amikor halad."

Ez a „magasabb természet" bontakozik ki a görögökben. Náluk ragyog fel, „emelkedik ki a hippokratészi könyvek mögött álló orvos-óriás, aki a betegséget a betegből akarja megérteni, az orvostudomány alapjává a gondos kórtörténetet teszi, akiben a belgyógyász és sebész természetes egységbe, egyensúlyba kerül, az orvosi hiúságot a tudós igazságszeretete nyomja el, orvos és beteg viszonyát az orvosi etika legnemesebb elvei szabályozzák."

Íme, mesteri tömörítésben az örök viszonyítási alap, az orvos archimédeszi pontja, amit sohasem téveszthet szem elől. Az eszmény és a gyakorlat viszonya persze az idők folyamán folyton változott. Már a későbbi görög orvoslás, „mint a hellenista kor tudománya általában, tudománynak testesebb volt, mint a Hippokratészé, csak a lélek volt vékonyabb a testben, a nagy enciklopédiákban a betegágy mellett szemlélődő természettudóst nem látjuk sehol."

Hasonlóan ítéli meg a szerző a galenoszi medicinát, ami miként tudjuk, több mint ezer éven át befolyása alatt tartotta az orvosi gondolkodást, tekintélyével azonban több fontos tévtanítást is rögzített és áthagyományozott.

A koraközépkor általános civilizációs és kulturális hanyatlása után elkövetkezett a szellemi emelkedés időszaka, amelyben „a logika az araboknál, majd a kereszténységnél megint szenvedély lesz, mint Platón és Arisztotelész korában. Itt a gondolkozás és a szemlélet közé veszi be magát, a zavaró fogalmi rácson át nyújt kilátást arra a természetre, melyre az orvosnak szüksége van. A tizenharmadik század, a középkor nagy francia százada fölött kevélyen áll a skolasztika fellegvára.

Hogyan szabadultunk meg ettől a látványzavaró „fogalmi rács"-tól, hogyan terelődött az orvostudomány új utakra elméletében és gyakorlatában? E folyamat szakaszairól is fontos adati fogódzókat kaphat az olvasó a nagyvonalú áttekintés követésekor. Megjelennek előttünk a reneszánsz kiemelkedő orvosszemélyiségei: Vesalius, Paracelsus, Paré. Követi őket William Harvey, a valaha élt legnagyobb fiziológusok egyike Feltűnnek az első termékeny mikroszkopizálók: a holland Leeuwenhoek és Swammerdam, az olasz Malpighi. Megismerjük a nagy londoni klinikus, Thomas Sydenham munkásságát, ami tartós hatást tett a következő orvosnemzedékre.

E forrongó, ellentmondásokkal is terhes progresszív korszak lezáródását a szerző a felvilágosodás századának derekára helyezi. Ekkorra „a medicina megcsinálta azt, amit a görög elmulasztott: biztosítani tudta eredményeit s a fizika és vegytan szomszéd felfedezései, mint az oxidáció felfedezése a légzés élettanára, vagy galvanizmus az elektrofiziológiára, az orvostudományra serkentőleg hatottak."

Mindezzel egyetértve hozzátehetjük, hogy a 18. századi előrehaladásban a Németh László által kiemelt halleri, hunteri és jenneri eredményeken kí-

* Az író 1901. április 18-án, Nagybányán született.

vül, roppant jelentősége volt még a Morgagni által kezdeményezett módszeres kórboncolások elterjedésének, ezzel összefüggésben pedig a betegségtani leírások differenciálódásának. Általánosságban kifejezve mindannak, ami a korszak racionalizmusából és empirikus szemléletéből az orvostudomány javára következett.

E tendenciák folytatódásaként a kutatómódszerek és vizsgálati technikák gyors fejlődésének köszönhetően jutunk el a nagy aratás, a 19. századvég euforikus évtizedeibe. Ekkoriban Németh László szerint az orvosi gondolkodás „egyszerű volt és eredményes. Sportkifejezéssel „rámenős" gondolkodás volt. Mikroszkópját közelebb csavarta a jelenségekhez, a bonckés odametszett a kórágynál észlelt tünetek mögé, kísérleteivel szinte brutálisan fülelte le a jelenségeket."... „Sajnos, a természet ilyen vakmerő előnyomulást csak egy ideig tűri; a gondolkodásmód, melynek egy ideig az eredményességét láttuk, bizonyos időn túl a természet bonyolultságához képest túl egyszerűnek bizonyul." ... „Életműködés, belső elválasztás, idegrendszer bonyolult vegyi-fizikai gubanc lesz, melyben egy szál megrántásával az összes többi szál vele rándul."

A 20. századforduló éveiben a szervezet biopatologiai működéséről szerzett részismeretek halmozódása megérlelte ezek szintetizáló áttekintésének igényét is. Az utóbbi idézetben szereplő „vegyi-fizikai gubanc" felfejtésének nehéz feladata tornyosult a kutatóorvosok előtt. Megoldására a kísérleti élettani és kórtani vizsgálódások módszertanának klinikai adaptációja kínálkozott. Szemléleti bázisként a funkcionalizmusnak elnevezett irányzat szolgált.

A funkcionális élettani belgyógyászatot annak egyik legkiemelkedőbb művelője, Korányi Sándor közvetítette Németh László számára, aki őt medikus éveiben hallgatta. A róla szóló leírások ezekből az élményekből táplálkoztak, és örökbecsű orvostörténeti dokumentumként állítják elénk a nagy magyar orvostudós alakját és életművének jelentőségét. Kivételes plaszticitással ábrázolja a professzort „Irgalom" című regényében (2): „Egy felfelé fésült ősz hajú ember áll nem köpenyben, mint a tanársegédei, hanem fekete zsakettben, az előadóasztal előtt, keresztcsontjával nekidőlve. Bal keze az asztal szélét fogja, s elég halkan, hátul talán nem is hallani jól, beszél. A kéz, mellyel az asztallapba kapaszkodik, vékony csontú, a körme kicsi, nem férfiköröm, s feltűnően kék. Az arca a kézhez illő, kékespiros, mintha puffadt volna. Tán emphysaeméja van, mert melle a testhez képest nagy, domború, időnként az összehajtott zsebkendőjébe köhög. A fizikumában nincs semmi imponáló, beteg öregember, aki fiatalnak sem volt erős, s mégis tiszteletet ébreszt. Csak a híre vagy a zárkózottság, magány, melyet a közlés csak még jobban hangsúlyoz?"

1932-ben a Korányi Sándorról készített tanulmányban (3) így írt: „Aki azonban a sarlatánságnak abban a zűrzavarában, melyet erre a pozitivizmusra épült tudományban az új szellem betörése okozott, vezetőt keres, jól teszi, ha az ő példájához fordul. Míg a többiek inkább csak nomádjai a filozófiának, ő valóban filozófus szellem, álláspontja magasabb, mint ezeké a szektáriánusoké. Mint az orvostudománynak minden új iránya, ő is megrendíti hitünket az orvosi gyakorlatban. A régi gyógyszerautomata orvostudomány után az ő elméletében az élet oly bonyolult, hogy csak a belgyógyászati lángelmék vagy még azok sem kerülhetnek fölé."

Zárjuk ezen idézetek sorát az író vallomásával: „ő mutatta meg nekem először, hogy a szerkesztés a művészeten kívül is mennyire elárulja a szellem előkelőségét, s hogy hasonló szellemi alkatú emberek, hogy találnak rá rokonszerkesztési formákra hihetetlen távolságokon át."

A szervezeti működés egységében gondolkodó Németh Lászlóra erős hatást tett az 1920-as években nálunk is elterjedt, nagy érdeklődést kiváltott alkattan. *Borchardt* „Klinische Konstitutionslehre" című munkájában elmélyülve alkotta meg Németh László a „parciális konstitúció" fogalmat. Ezalatt azt értette, hogy az egyes szövetféleségek alkata eltérő, mindegyiket külön kell meghatározni. Azt következtette, hogy a különböző közelítésű korabeli alkattanokat (*Pende*-féle vérmirigy, *Kretschmer* és *Sigaud* habituális konstitúciója, *Eppinger* vegetatív idegrendszeri tipizálása, egyéb szerológiai és immunreagálásokra építő szintézisek stb.) integrálni kell, hogy minél több adatot hozhassunk közös nevezőre. Mert, mint Németh László vallotta: „annyi alkatdiagnózis van, ahány ember. Más szóval az alkattan egyéneket diagnosztizál és nem típusokat."

Ezt a vizsgálati módszert fejtette ki a status felvételről 1925-ben készített tanulmányában is (4). Igaz, már akkor is sejthető volt, hogy ez a sokszempontú statusfelvétel az orvoskollégák túlnyomó többsége számára, főleg a rendelkezésre álló idő hiánya miatt, teljesíthetetlen maximalizmus marad. Évtizedekkel később azt is be kellett látnia, hogy a konstitúció tanulmányozása, adatainak számbavétele a medicinában „kiment a divatból, nem úgy, hogy elérte célját, de úgy sem, hogy elérhetetlen volta kiderült."

Mégis a 20. századi modern alkattan eredményeinek felhasználásával Németh László iskolaorvoskodásának időszakában megalkotta a „Medve utcai polgári"-t (5). Bámulatos, ahogyan rátalált arra, hogyan lehet ebből a pozícióból a legegyszerűbb mérési technikákkal, pontos és célszerű kérdésfeltevésekkel, a vizsgált csoportok időbeli követésével komplex problematikájú orvosszociológiai tanulmányt készíteni, ami ebben a műfajban egyedülálló értékű, úgy gondolom, nemzetközi összehasonlításban is.

Az 1934-es tanulmány zárógondolatai a magyar népegészség aggasztó korabeli valóságával foglalkoznak. A szerző itt kilépve a dokumentátori szerepkörből, publicisztikai tettvággyal a hazai betegségmegelőzés, az egészségvédelem sürgősségét és lehetőségeit taglalja. E programja is része az általa meghirdetett „minőség forradalmá"-nak (1): „Elit gondolat és szociális mozgalom nem ellentétek. Az orvosművész, ha a tömegek lennmaradnak, sohasem itathatja át az életet felfedezései áldásával."

A legnagyobb magyar orvostudós, Semmelweis Ignác sorsában Németh Lászlót a felfedezés közlésének, illetve elfogadtatásának ismert konfliktusa ragadta meg, az ellentét, ami a tudós lelkében az igaz-

ságának kimondása és a vele szembenállók elutasítása, kétkedése, közönye között feszül. Saját életéből jól ismerte e gyötrelmes állapotot, és ezt bontotta ki drámai formában „Az írás ördöge" című színdarabjában. Ebben rajzolta meg, miként csap át a kezdetben módszeresen, logikusan érvelő tudós hangvétele a személyeskedő harag szenvedélyes kitöréseibe, Semmelweis „Nyílt leveleiben". Figyelemre méltó ebben az összefüggésben a szerző következő megállapítása (6): „Ha gondolkozom, ki írhatott volna szülésszé s feltalálóvá válva hasonló mondatokat, nem Széchenyi jut-é az eszünkbe? Nem a romantika beütése ez Semmelweis stílusába s talán szerepébe is?"

Amikor a Semmelweis-dráma megírására készült, kezébe került az „Orvostudomány magyar mesterei" című, 1929-ben publikált kiadvány (7), amely emlékbeszédeket tartalmaz. Az erről szóló írásában Balassa János sebészeti érdemeit méltatja. Úgy véli, hogy a Balassa által végzett műtéteket érdemes lenne összefüggően elemezni.

Fontos ahogyan a hazai orvosi munkát a szocialista korszak keretei között megítélte. A „Levél egy negyedéveshez" című, 1965-ben publikált közleményében (8) a szerző, mint minden produktív emberi tevékenységben, itt is az orvosi munka szépségét, társadalmi értékét hangsúlyozta. Mindenekelőtt kiemelte annak etikai követelményeit. Ahogyan frappánsan kifejezte: „Nincs pálya, amely az erkölcs ormaira észrevétlenebb szerpentint kínálna, mint az orvosi."

Ebben az írásában is felhívja a figyelmet a szakmatörténeti képzés jelentőségére, ami a tanulók számára „szinte a pálya biogenetikai fonalát adná meg. „Ugyanitt állapítja meg: „Művelt embernek én azt tartom, aki a történeti helyet, amelyen áll, megértette s problémáit az emberi probléma görgetegének részeként tudja tovább vinni. Az orvosi pálya, úgy érzem, különösen alkalmas ilyen műveltség megszerzésére."

Természetesen jelentős orvostörténeti dokumentum Németh László alapos és szakszerű autopatográfiája, a hypertonia betegségéről írt levélsorozata (9). Ez nem csak a szaktörténészekhez szól, de a szakma szubspecialistáinak is sokat mondhat. A feljegyzések bevezetőjében olvashatjuk: „Egy rosszat ígérő betegség csapdájába estem s amennyire első tájékozódásra megállapíthatom, azt is elég súlyos alakban kaptam meg. De a diagnózis tudomásul vételével szinte egyszerre jelent meg az elhatározás, hogy most nem adom meg magam; amíg az agyam bírja, figyelni fogom a bennem növő pusztulást." ... „Voltaképpen az Elemzés küzd itt a féreggel, az az elemzés, amelyet korszakunk hajnalán Descartes és társai olyan büszke reménységgel tettek módszerük lényegévé, amelynek három század példátlan vívmányait köszönhetjük."

Immár több évtizedes távlatból tekinthetünk vissza Németh László e tragikus küzdelmére, amit a rá jellemző kitartással maradéktalanul megvívott.

Ebben a megemlékezésben sokat, talán túlságosan is sokat idéztünk. De a nagy, eredeti személyiségeket, haláluk után a szavaikon, kifejezéseik szépségén és erején keresztül tudjuk leginkább megjeleníteni. A hozzánk, orvostörténészekhez oly közel álló Németh László pedig valóban a 20. századi magyar géniuszok egyike volt.

IRODALOM: 1. *Németh L.*: Orvostörténet és szellemtudomány. Tanú, 1934, *IX*, 223. – 2. *Németh L.*: Irgalom. Budapest, 1965. – 3. *Németh L.*: Korányi Sándor. Tanú, 1932, *II*, 101. – 4. *Németh L.*: Új szempontok a status praesens felvételéhez. Kiadatlan Tanulmányok I. Budapest, 1965. – 5. *Németh L.*: A Medve-utcai polgári. Budapest, 1943. – 6. *Németh L.*: Az írás ördöge. Utolsó széttekintés. Budapest, 1980. – 7. *Németh L.*: Az orvostudomány magyar mesterei. Utolsó széttekintés. Budapest, 1980. – 8. *Németh L.*: Levél egy negyedéveshez. Orv. Hetil. 1965, *106*, 1825. – 9. *Németh L.*: Levelek a hypertoniáról. Kísérletező ember, Budapest, 1963.

Birtalan Győző dr.

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

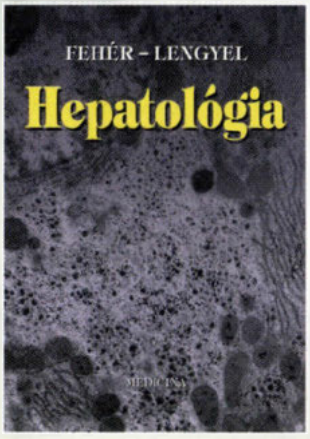
szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelmig térítésmentesen közöljük az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

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

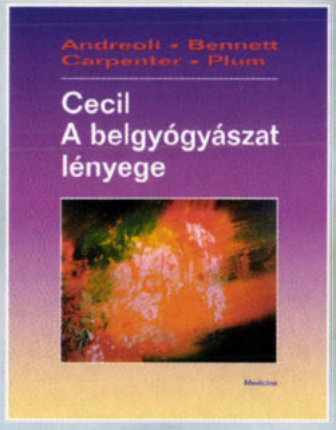
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

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

Andrológia

A hímvesszőmerevedés agyi kontrollja. Rampin, O., Giuliano, F. (Laboratorie de Neurobiologie des Fonctions Végétatives, Bat 325, INRA, 78152 Jouy-en-Josas Cedex, Franciaország): World J. Urol., 2001, *19*, 1-8.

Peniserectio akkor következik be, amikor a perinealis harántcsíkolt izomzathoz vezető autonom és somaticus idegi aktivitás változik. A gerincvelő a penishez és harántcsíkolt perinealis izomzathoz vezető efferens pályák forrása. A sympathicus pályák tónusos aktivitása a hímvesszőt ernyedt állapotban tartja a penisartériák és simaizomzat kontrakciója által. A sympathicus magvak a thoracolumbalis gerincvelőben, a parasympathicus magvak a gerincvelő keresztcsonti részében vannak (sacralis parasympathicus magok). Az ischiocavernosus és bulbocavernosus kontrakció fokozza a merev penis barlangos testeiben a nyomást és növeli a hímvessző merevedését. Fiziológiás körülmények között az erectio akkor következik be, amikor a sympathicus, parasympathicus és somaticus tényezők összhangban vannak. A keresztcsonti parasympathicus magvak praeganglion neuronjai a hímvesszőhöz, hólyaghoz és más medencei zsigerekhez futnak. A sympathicus neuronok tonusos aktivitása ernyedést vált ki. A medullaris formatio reticularis neuronjainak basalis aktivitása ezt ellenőrzi. A dopaminnak központi szerepe van az erectióban és a férfiak nemi magatartásában. Az oxitocin képes hímvesszőerectiót indukálni, amikor a paraventricularis magból kibocsátódik. Ezzel szemben az endorfinok gátolnak. A nitrogén-oxidot a parasympathicus idegvégződések bocsátják ki a hímvesszőben, ezek a peniserectió fő neuromediátorai a periférián. A nitrogén-oxid centralisan is hat az erectio kontrolljában. A nemi hormonok képesek a nemi magatartást szabályozni és némely nemi szervet ösztönözni. Az androgének szabályozzák a proerectilis neurotranszmitterek szintézisét, a főbb medencei ganglionokban hatnak a nitrogén-oxid-szintézisre.

Jakobovits Antal dr.

Endokrinológia

A magzati hypothalamo-hypophyseo-mellékvese stresszreakciója invazív beavatkozásokra független az anya reakciójától. Gitau, R. és mtsai (Fetal and Neonatal Stress Research Centre, Department of Maternal and Fetal Medicine, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Campus, London W12 ONN, Anglia): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 104-109.

A szerzők a 17–35. terhességi hétben vettek vért 23 magzatból kortizon- és béta-endorfin-meghatározásra. A vérvételek javallata: gyors caryotypusmeghatározás, intrauterin transzfúzió, anaemia, thrombocytopenia alloimmunizált terhességben. Összehasonlításul az anya vénás vérét használták. Az anya és a magzat kortizon és béta-endorfin alapkoncentrációjában szignifikáns összefüggést nem találtak. Az anya basalis béta-endorfin-szintje a terhesség előrehaladásával nőtt. A magzatok neme szerint nem találtak a kortizon- és a béta-endorfin-szint között különbséget. Az anya kortizonszintjének középértéke 13-szor nagyobb volt a magzaténál. A magzat béta-endorfin-szintje viszont magasabb volt. Az anya kortizon és béta-endorfin átlagos alapszintje jelentős mértékben összefüggött, de ilyen korreláció a magzat alapszintjével nem volt.

A szerzők megállapítása szerint a magzat májvénájába adott transzfúzió által kiváltott stresszre adott reakció független az anyai stressztől.

Jakobovits Antal dr.

Gyógyszerkutatás

Tanulságok a glitazonokból: egy gyógyszer kifejlesztésének története. Gale E.A.M. (Diabetes/Metabolism, Medical School Unit, Southmead Hospital, Bristol, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 1870-1875.

Az első thiazolidinedion vegyületet, a ciglitazont, egy clofibratanalógot 1982-ben, mint hatásos zsírszintcsökkentő gyógyszert vezették be. Jóllehet akkor már észlelték vércukorcsökkentő hatását, melyet nem tudtak megmagyarázni, a szert májkárosító hatása miatt nem alkalmazták. A 90-es évek közepén vált ismeretessé, hogy ezek a vegyületek elsősorban a zsírsejtek endonuclearis receptoraihoz kötődnek. Ezek a receptorok szabályozzák az inzulinhatékonyság különböző fázisaiért felelős gén átírást. Ezen folyamatok következtében a nagyobb, inzulinrezisztens zsírsejtek elpusztulnak, míg a metabolikusan aktív, kicsiny sejtek burjánozni kezdenek. Mindez a zsír átrendezését jelenti a centrumból a periféria felé. Azt a paradoxont, hogy a cukoranyagcserét olyan szer(ek) befolyásolják, melyek elsődlegesen zsírsejtreceptorokhoz kötődnek, még ma sem sikerült feloldani (egyik lehetséges magyarázat, hogy közvetlenül hatnak a cukor/zsírsav ciklusra, csökkentve a szabad zsírsav szintjét, ezáltal fokozzák a vázizomzat cukorfelvételét).

Mint ismeretes, a 2-es típusú diabetes leggyakoribb formájában dominál az inzulinrezisztencia, melyet a szervezet inzulin-túltermeléssel igyekszik kompenzálni, jóllehet a szekrécióban is zavar észlelhető. Amikor a béta-sejtek kimerülnek, kialakul a 2-es típusú diabetes. A szívelégtelenség analógiájára, diabetesben a sulfonilureák a pozitív inotróp szerek, melyek az inzulintermelést serkentik, míg a biguanidok a „prae-load"-ot csökkentik, vagyis gátolják a cukornak a májból a keringésbe irányuló transzportját. A thiazolidinedionok gátolják a máj cukortermelését, növelik a periféria glukózfelvételét. Ezáltal javítják az endogén inzulin hatékonyságát, csökkentve a béta-sejtre háruló elő- és utóterhelést egyaránt. Ezek alapján a thiazolidinedionok alkalmazásának 2-es típusú diabetesben megfelelő racionális alapja lehet, feltéve, hogy a klinikai hatékonyságot kellő klinikai tapasztalat is alátámasztja.

Ismeretes, hogy a modern orvostudományt – egyebek mellett – új szerek előállítása jellemzi. Sokan közülünk azzal szembesülünk, hogy a „túlgyógyszerelés mankóin bicegünk majd a sírunk felé". Valamely új készítmény kifejlesztése hihetetlenül költséges, a gyártók a profitért folyó harcban versenyt futnak a konkurenciával, hiszen a profit termeléshez az idő a licenc lejárta miatt limitált. A törzskönyvezési procedúra egyfajta

akadályversenyhez hasonlít, melyet a gyógyszer-engedélyező hatóságok szabályozása hátráltat. Az amerikai FDA (Food and Drug Administration) a hypoglykaemizáló szereket placebóval szemben vizsgálja. Ugyanakkor a logikus az lenne, ha olyan csoportot értékelne, akik agyagcsere-egyensúlya kizárólag diétával már nem tartható fenn, ezért gyógyszert igényelnek. Ilyen betegek azonban nem állnak rendelkezésre megfelelő számban. Legtöbb beteg a thiazolidinedion csoportban olyanokból állott, akik megelőzően más orális antidiabetikus kezelésben részesültek. Akik ezután placebo kezelést kaptak, állapotuk rohamosan romlott, míg a gyógyszert kapók anyagcsere-állapota javult. Legújabban az FDA illetékesei is elismerték, hogy a placebokontrollált vizsgálatok, ahol megelőző kezelést szűntettek meg, nem értékelhetők. Nem is szólva arról a tényről, hogy a placebocsoportot 6 hónapra, vagy még hosszabb időre 1–2%-os HbA_{1c} növekedésnek tették ki... A klinikusokat a cégek rengeteg infomációval „bombázzák", ezek azonban általában nem tartalmaznak reálisan értékelhető adatokat.

A troglitazont annak idején rohamléptekkel vezették be a gyógyításba, az FDA engedélyével. Már a biztonságosságra vonatkozó alap vizsgálatok, ahová 2150 beteget vontak be, elővigyázatosságra intettek. Az alanin-transzferáz- (ALT-) érték 1,9%-kal emelkedett. 1997. novemberre 135 súlyos hepatotoxicitást regisztráltak, közülük 6 meghalt. 2000. márciusig 60 további beteg halt meg súlyos májkárosodást követően, 10 betegnek májat ültettek át, közülük 3 halt meg. A troglitazon okozta súlyos májkárosodás incidenciája 1:8000 és 1:20 000 között mozgott. Feltűnő, hogy az FDA milyen sokára „lépett" csak! Ennek egyik oka kétségtelenül az orvosok támogatása lehetett, akik a szert mindenképpen a piacon kívánták tartani. Az a – tévesnek bizonyult – felfogás is hozzájárult ehhez, hogy a súlyos májlaesiót a májfunkciós próbák monitorozása kivédi. Azt is felvetették, hogy ez a kockázat hasonló a sulfonilureák hypoglykaemiát előidéző, vagy a biguanidok tejsavacidosist okozó hatásához. (Furcsa, hogy éppen az FDA akadályozta 20 éven át a metformin bevezetését az USA-ban, lactacidosis veszélye miatt!). Kétségtelen, hogy az FDA-ra a 90-es évek végén jelentős politikai nyomás nehezedett, hogy legyen kevésbé „merev" a cégekkel szemben.

Kérdés, vajon az új glitazonok biztonságosak-e? Tény, hogy a súlyos májkárosodások sokkal kisebb számban fordulnak elő. Ugyanakkor vizenyőképződést 65 éves kor alatt 3,5%-ban, 65 éves kor felett 7,5%-os gyakorisággal észleltek rosiglitazon adásakor. Szívelégtelenséget 0,3–0,6%-ban írtak le kombinált kezelés mellett. Ez az arány 2,5%-ra emelkedett, ha a rosiglitazont inzulinnal adták együtt. Ezt a kombinációt – tehát egyelőre – ellenjavallják! Testsúlynövekedést sulfonilureával adva 6,3%-ban észleltek 2 év alatt, míg biguaniddal kombinálva 3,7%-os volt a súlygyarapodás. Hosszú távú következmények még nem ismeretesek, míg a hagyományos antidiabetikus szerekkel több évtizedes tapasztalatok állnak rendelkezésre. A klinikusok általában nem szívesen vállalnak ismeretlen kockázatot, hacsak nem győződnek meg arról, hogy az új szer hatékonyabb.

Sok szerző panaszkodott az új glitazonokról szóló hiányos publikáció miatt. A rosiglitazont az USA-ban 1999-ben vezették be, s abban az évben a 25 legjobban eladott készítmény között volt annak ellenére, hogy nem volt releváns klinikai közlemény. A szer a troglitazon kivonását követő „rés"-be csúszott be, mert elterjedt, hogy kevésbé májkárosító hatású. A pyoglitazon jelentette a következő glitazont. Egy évvel a szer bevezetése után – Japánon kívül – még nem jelent meg mértékadó közlemény e készítmény hatásáról!

Felmerül a kérdés, vajon a troglitazon hatásos szer volt-e? E készítmény monoterápiában teljes dózisban adva hatástalannak bizonyult előzőleg sulfonilureával nem kellően egyensúlyban tartott betegekben. Ugyanakkor glibenclamiddal együtt adva hatásos volt. Mind a HbA_{1c}-t, mind az éhomi vércukorszintet szignifikánsan csökkentette. Inzulinnal együtt adva is hatásosnak bizonyult egy tanulmányban. Mindezek ellenére a troglitazont sokáig monoterápiában adták, jóllehet hatásosabb és olcsóbb szerek álltak rendelkezésre. Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy a troglitazon jött és ment, anélkül, hogy bizonyított előnye lett volna a fennálló kezelési eljárásokkal szemben, Hiányzottak a megfelelő, „tényeken alapuló" korrekt értékelések.

A rosiglitazont monoterápiában alkalmazva egyelőre úgy tűnik, hogy hatása mérsékelt. Az Egyesült Királyságban működik egy intézet, mely a klinikusok számára irányelveket fogalmaz meg új készítményekkel, kezelési eljárásokkal kapcsolatban. Az NICE (National Institute of Clinical Excellence) két dokumentumot állított össze a rosiglitazonnal, és később a pyoglitazonnal kapcsolatban. Az egyik a gyártók által összeállított adatokat tartalmazza, a másik azon irányelveket fogalmazza meg, melyek az első dokumentum adatain alapszanak. Ennek alapján azt javasolják, hogy az első kombináció a sulfonilurea/metformin legyen, s a rosiglitazont mint alternatív kezelést akkor kell bevezetni, ha a beteg egyik vagy másik készítményre nem reagál megfelelően. Az NICE ajánlásaiban ennél is tovább ment, amikor azt javasolta, hogy ha a betegek vércukorértékei a metformin/sulfonilureakezelés ellenére magasak maradtak, érdemes a rosiglitazont bevezetni, mint az inzulinkezelés alternatíváját. Ezt a napi sajtó úgy interpretálta, hogy a rosiglitazonterápia az inzulinkezelés hatásos alternatívája. A tények azonban mást mutattak. Nincs arra nézve adat, hogy a rosiglitazon képes akkor is hatni, ha a hagyományos oralis antidiabetikus kombinált kezelés csődöt mondott! Ugyanakkor az ajánlás nem tér ki a szer mellékhatásaira, mint testsúlygyarapodás és vizenyőképződés. A jelenleg elfogadható racionális ajánlás: az orvosok ne alkalmazzanak olyan szert, aminek hosszú távú biztonságáról még nincs meggyőző bizonyíték, s a biztonságos és szükséges inzulinkezelés bevezetését ne halasszák el!

Az anyagi vonatkozásokat illetően: az Egyesült Királyságban jelenleg 72 800 olyan beteg van, akik potenciálisan alkalmasak lehetnek a rosiglitazon terápiára. Ennek évi összege 50 millió USA dollár. Összehasonlítva: a standard inzulinkezelés évi mintegy 20 millió dollár lenne. Az NICE ilyen módon zöld utat biztosít egy tényekkel nem kellően bizonyított készítmény tömeges alkalmazása előtt, az anyagi különbségekről nem is szólva!

A glitazonokat Európában oralis kombinációs kezelésre regisztráltatták. Különböző limitált számú klinikai tanulmány alapján az a javaslat is született, hogy a rosiglitazon alkalmas az inzulinkezelés bevezetésének elodázására. Ez az ajánlás még nem alapszik megfelelő tényeken, ugyanúgy, mint az a potenciális indikáció sem, amely inzulin-rosiglitazon kombinációt javasol. Utóbbi logikus ajánlás, de egyelőre még hiányoznak a bizonyító erejű adatok.

A gyártó cégek kénytelenek agresszív piaci politikát folytatni, hiszen termékeik licencideje véges, a „visszaszámlálás" a szer piacra kerülésekor megkezdődött! Kétségtelen, hogy a glitazonok reményt keltő szerek, de összehasonlító jól tervezett klinikai tanulmányok sora szükséges még ahhoz, hogy a terápiás indikációk egyértelműek legyenek. Amikor az FDA azt mondta, hogy a zsírszintcsökkentő szereket csak akkor lehet a

szív- és érrendszeri megbetegedések hatásos preventív készítményeiként ajánlani, ha megfelelő tanulmányok adatai ezt alátámasztják, hamarosan megszülettek a kitűnő pozitív klinikai tanulmányok.

A klinikusok biztonságos, tényeken alapuló, hatásos, nem drága bevált készítményeket alkalmaznak, emellett óhajtják az új, ugyancsak tényeken alapuló, olcsó, hatásos szerek bevezetését is. Jelenlegi tapasztalataink alapján a glitazonok „másodvonalbeli" készítmények melyek mérsékelt hatásúak, alkalmasak a kombinációs kezelésre, de jelenleg nincs adat arra, hogy a hagyományos eddig alkalmazott terápiát felülmúlnák. Ugyanakkor meg kell győződni hosszú távú alkalmazásuk során a szer veszélytelenségéről. Jelenleg nincs bizonyíték, hogy a glitazonok elodázhatják az inzulinkezelés bevezetését. Nem tűnik logikusnak, hogy e szereket a béta-sejtek kimerülésekor alkalmazzák, sokkal célszerűbb lenne korán, esetleg metforminnal kombinálva adni e készítményeket. A 2-es típusú diabetesben jelenleg még az évtizedek óta alkalmazott hagyományos szereké az elsőség. A glitazonok kétségtelenül radikálisan új terápiás lehetőséget jelentenek, de még nem tudjuk, hogyan és mikor kell őket alkalmazni.

Az FDA úgyszólván megoldhatatlan feladattal kell, hogy szembenézzen. Ellenőriznie kell egy sokmilliárd dolláros költséggel működő gyógyszeripart annak tudatában, hogy egyedül a gyógyszeripar képes egészségi problémáinkra gyógyszeres megoldást találni. Valamely új készítmény piacon való megjelenése az ipar és a kormányszervek közötti „párbeszéd" eredménye, melyben mindkét oldalról magasan kvalifikált tudósok is részt vesznek. Az új szerekkel kapcsolatos információkhoz csakis a gyártó cégeken keresztül lehet eljutni, ugyanígy a „post-marketing", tehát a piacra kerülés utáni tanulmányokat is a cégek üzletpolitikája irányítja. Valószínűtlen, hogy a 2-es típusú diabetes kezelését egyetlen új oralis készítmény alkalmazása megoldaná. Az eddigi kétségtelenül jelentős előrehaladást is sokkal inkább a jobb szervezés, a hatásos teamek, a betegek szisztematikus oktatása jelentette.

A glitazonok eddigi alkalmazásának tanulsága az, hogy a közönséget a jelenlegi tájékoztatási rendszer nem informálja megfelelően egy új készítmény bevezetését, javallatait, veszélyeit illetően. Független tudományos igényű publikációk jelenthetik az egyetlen, biztonságos utat. Sajnos a jogos klinikai igények és a gyártók üzletpolitikája gyakran ellentétes. A rendszert a piaci erők uralják. A kormányok szembesülnek a rohamosan növekvő kiadásokkal. Az Egyesült Királyságban az egészségügyi kormányzatnak az elkövetkező 5 évben 170 millió fontot kellene a rosiglitazon fejlesztésére költeni. Ugyanakkor ezen összeg 3%-a elegendő lenne annak tisztázására, hogyan is kell e szert alkalmazni!

[Ref.: A troglitazon „story" elgondolkodtató. Nehezen érthető, hogy az FDA miért vonakodott olyan sokáig a szer kivonásával, amikor már számos adat bizonyította a készítmény hepatotoxicitását? Lehetséges, hogy az ipari lobby, a „nagypolitika" hatásosabb volt az óriási profit érdekében, mint a bizonyító erejű tudományos közlések? Tény, hogy a diabetes még hatásosabb kezelését csak az új készítményektől remélhetjük. A biztonságos alkalmazás, a megfelelő indikáció kidolgozása azonban a klinikusok feladata. Ebben a tekintetben nem szabad, hogy a gyártók befolyásoljanak bennünket. A cégek érdekei és a betegek jólléte nem mindig esik egybe, ezt éppen a troglitazon története is igazolta. Tudjuk, hogy hazánkban – más országokhoz hasonlóan – az orvosok szorosan kapcsolódnak a gyógyszerek útján a gyártókhoz. A hazai egészségügy fejlődésében a gyógyszergyártóknak jelentős szerepük van. A szélesköru információkhoz gyakran csak a cégek segítségével tudunk eljutni. Mégis alapvető feladatunk, hogy mindennapi gyógyító munkánkban csakis a betegek „üdve" legyen a célunk. Ha ez adott esetben ellentétes a gyártó érdekeivel, nekünk mindig a beteg érdekeit kell képviselni. A referált cikket Gale professzor egykori főnöke szavaival fejezte be: „Ha minden egyéb hiányzik, vegyük igénybe a tudományt".]

Halmos Tamás dr.

Képalkotó eljárások

Új eredmény a szülészeti ultrahangvizsgálat terén. Lockwood, C. J. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA): Contemp. OB/GYN, 2001, *46*, 12-32.

A 3 dimenziós (3D) ultrahang-ábrázolás nem új, 25 éves múltja van. Jobb betekintést ad a magzat belsejébe. Fő előnye, hogy több síkban ábrázol. Kis képletek dimenziói jobban vizsgálhatók, például a magzat füle, arca, végtagjai. A 3D készülék szerves része lett a jelenlegi ultrahangvizsgálatnak. A lelet tartósan raktározható, visszatérhetünk a kép újra-szemlélésére és észrevehetünk olyat, amit a 2D készülékkel nem figyeltünk meg. Ahogy a pilóták kiképzését segítik a szimulátorok, az orvos is tanulhat a fejlődési rendellenességek különböző eseteinek tanulmányozásával a szimulátoron.

A 3D készülék új terület a szülészet-nőgyógyászati diagnosztikus ultrahangban. Előnyös a különböző csontváz-dysplasiák kórismézésében, mivel az ábrázolás majdnem olyan, mint a röntgen.

A technika lehetővé teszi, hogy a leleteket nagy távolságról a centrumba küldjék. A betegeknek nem kell utazniuk és a sebész eldöntheti az esetleges beavatkozás szükségességét. A megjelenítést végző orvosnak azonban tapasztaltnak kell lennie, hogy az ábrázolás az interneten értékelhető legyen. Így a terhesek csak mintegy 3%-ának kell kétséges esetben a központba utaznia.

Jakobovits Antal dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Borna-vírus és pszichiátriai rendellenességek – tények vagy fikció? Staeheki, P. és Lieb, K. (Dept. Virology and Dept. Psychiatry, Univ. Freiburg, Németország): J. Med. Microbiol., 2001, *50*, 579-581.

Több közlemény jelent meg arról és teret kapott a napi sajtóban is, hogy a Borna-vírus-fertőzésnek szerepe lehet emberi pszichiátriai kórképek kialakulásában. A kérdés, hogy mennyi a realitása ennek a feltételezésnek.

Mint ismeretes, a Borna-kórt, mint egy gyakran fatális meningoencephalitist, lovakban írták le mintegy 100 éve a szászországi Borna városról elnevezve. A lovakon kívül más háziállat – birka, szarvasmarha, teve – is természetes fogékonysággal rendelkezik. A kórokozó a Borna-vírus, mely egy peplonnal rendelkező 8,9 kb. méretű negatív RNS-vírus, protípusa a Bornaviridae családnak. Egyértelműen neurotrop vírus, döntően a neuronok inváziója történik a fogékony állatokban, különös affinitással a limbicus rendszerre, mely szabályozó szerepet játszik a viselkedés, érzelmi élet és a memória területén. Állatokban agresszió és hiperaktivitás, viselkedési zavarok, apátia vagy motoros zavarok figyelhetők meg, s nem tagadható az analógia bizonyos humán pszichiátriai zavarokkal, mint

például a depresszióval vagy a schizophreniával.

Az első adatok vírust, vagy virális RNS-t mutattak ki pszichiátriai betegek vérében, de az adatok rendkívül divergálók; 0 és 66% között betegekben, valamint 0 és 57% között egészséges kontrollokban. Sok verziót állítottak fel a negatív és pozitív esetek magyarázatára egyaránt. Egyik legmeglepőbb magyarázat a humán vérből izolált Borna-vírus szekvenálásából adódott, mely szerint az izolált vírus szekvenciája nagyon hasonló volt a kísérletileg alkalmazott laboratóriumi törzséhez. Ez a minták kontaminációjára utalna. Hasonlóan ellentmondóak azok az eredmények, melyek szerint vírus-RNS mutatható ki pszichiátriai betegek autopsiás agymintáiból. A pozitív eredményeknél ugyanannak a laboratóriumi törzsnek a szekvenciája volt kimutatható, mint ezt a perifériás vérnél tapasztalták. Nehéz nem kontaminációként értékelni, ha egy, ma az USA-ban elhunyt agyában annak a törzsnek megfelelője mutatható ki, mely több, mint 20 évvel ezelőtt egy lovat pusztított el Németországban.

A szerológiai vizsgálatok a pszichiátriai betegek 10%-ában, a kontrollok 3%-ában mutattak ki immunfluoreszcenciás technikával Borna-vírus elleni antitesteket. Részletes vizsgálatok ezt az eredményt is megkérdőjelezik. A kimutatott ellenanyagok aviditása igen alacsony, az aviditás a kórkép progrediálása során nem nő és pufferrel a Borna-antigénről lemosható (lovaknál nem). Ez azt a lehetőséget veti fel, hogy ezek az antitestek nem a Borna-vírus ellen termelődtek, hanem vagy egy rokon ismeretlen ágens, vagy egy antigénszerkezetben hasonló cellularis faktor ellen.

A szerzők végső konklúziója szerint nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a Borna-vírus emberi fertőzést és emberi pszichiátriai kórképet okoznak.

[Ref.: A kritikai eszköz ebben a közleményben az izolált vírus nukleinsav-szekvenciájának analógiája a diagnosztikai célra alkalmazott laboratóriumi törzsével. Valóban, miután RNS-vírusról van szó, melyeknél 10^{-3}–10^{-5}-ös nagyságrendű mutációs változás várható, az azonosság egy régi laboratóriumi törzzsel a kontamináció mellett szól.

Sajnálatos, hogy igen keveset tudunk a Borna-kór epidemiológiájáról.]

Kétyi Iván dr.

A Clostridium difficile nosocomialis epidemiológiája és átvitele. Ruf, B. R. és munkatársai (2. Klinik f. Innere Med., Leipzig, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 519-522.

Az elmúlt évek során fokozott jelentőségűvé vált a *Clostridium difficile* nosocomialis fertőzések során kialakuló pseudomembranosus colitis. Mint ismeretes, az ágens gyakori a környezetben gyakran kolonizálja a betegek colonját és a klinikai tünetek megjelenése kapcsolatban van meghatározott antibiotikumok adásával a betegek korával, immunállapotával.

A szerzőcsoport 1164 beteg faecesében vizsgálta hetente a *C. difficile* jelenlétét, az izolált törzsek A- és B-toxin termelő képességét. Tenyésztést végeztek kézről, orvosi eszközökről, környezetről.

Az 1164 vizsgált beteg átlagosan 2,2 faecesmintájából 98 egyén esetében sikerült kimutatni a *C. difficile* jelenlétét. A betegek többsége (93%) részesült előzetes antibiotikumkezelésben, de különösebb kapcsolatot clindamycin-lincomycin adásával nem észleltek. A pozitív betegeknél csak 38%-ban észleltek diarrhoás jeleket, pseudomembranosus colitis nem fordult elő.

A környezeti vizsgálatok során csak egy beteg kezéről sikerült az ágenst kitenyészteni. Kiemelkedőnek találták a WC-ülőke szennyezettségét – 15,4%.

[Ref.: A közlemény nem sokat árul el a C. difficile *epidemiológiájáról; nem meglepő, hogy egy faecalisan terjedő mikroba gyakrabban van jelen a WC-ülőkén. A* C. difficile *kolonizálási lehetőségében elég egyértelműen játszanak szerepet antibiotikumok, de ennek mechanizmusa nem ismert. Az is világos, hogy a kolonizáció önmagában nem jelent klinikai manifesztációt. A legjellemzőbb, hogy gyermekekben a nagyon gyakori jelenlét sem vezet pseudomembranosus colitishez, míg felnőtteknél, nosocomialis előfordulásokat elemezve rendkívül széles határok között mozog a klinikai manifesztálódás aránya. A tünetmentesen hordozott törzsek is termelik a két toxint (TedA, TedB). Talán előrelépést jelent a TedE protein felismerése, mely fágholinokkal analóg citolizin. Tőle függne az A és B toxin „kibocsátása"?]*

Kétyi Iván dr.

Ortopédia

Gerincdeformáció városi svéd férfiakban és nőkben. Praevalencia 797 eset alapján. Hasserius, R., Redlund-Johnell, I., Melleström, D. és mtsai (Dept. Orthop. Malmö Univ. Hosp., Svédország): Acta Orthop. Scand., 2001, *72*, 273-278.

A töréses gerincdeformitás fontos része az osteoporosis klinikai egységének. Ilyen elváltozás jelenlétekor más osteoporosisos törések kialakulása is várható, azok megelőzése kezelésükön is múlik.

A szerzők 50–86 éves férfiakban és nőkben végezték vizsgálataikat. Az eddigi hasonló jellegű vizsgálataik módszereit röviden ismertetik. A deformitást 13 (Th IV.–LIV.) csigolyának („giant vertebra") oldalfelvételén a várttól való eltérése alapján határozták meg. Ennek alapján a férfiak 39%-ában, a nők 33%-ában találtak deformitást. Életkor szerint standardizálva nőkben 1,4-szer gyakoribb az elváltozás.

A deformitás az életkor előrehaladásával gyakoribb. Egyes csigolyákon 2–11%-ban mutatkozott a deformáció, elsősorban a Th XI.–LI. csigolyákra jellemzően.

Kazár György dr.

Pszichológia

Ha a doktorból páciens lesz. Ripke, Th. (D. 69120 Heidelberg, Möbchhofstr. 11., Németország): Fortschr. Med., 2001, *143*, 699.

Az utóbbi időben mind többször esik szó a szakirodalomban arról, hogy milyen bonyolult változást jelent, ha az orvos megbetegszik és így más szerepet kell játszania, mint eddig, vízszintes helyzetben kénytelen a világot látni, nem függőlegesen, mint korábban. Ugyanakkor az orvosból lett beteget kezelő orvosnak is másképpen kell a kollégát ellátnia, mint a többi beteget és ez az orvos-beteg szituáció nem mindig könnyű egyik fél számára sem.

Ezért egy beszélgetésre olyan orvosokat hívtak össze, akik korábban valamilyen súlyos betegségben szenvedtek, és az ülésen elhangzott referátumokat megvitatták. Az ülésen 63 „beteg" orvos jelent meg, a folyóiratban három kezelőorvos cikke jelent meg. (Wenz nyugdíjas radiológus, Maulin pszichiáter, Appell homeopata orvos).

A három cikk sokszor ugyanazt a kérdést feszegeti, ezért egyszerűbbnek tűnik az együttes tárgyalás, ill. a cikkek tartalmát összevontan ismertetni.

[Ref.: Legyen szabad a referátumban néhány szubjektív elemet is megemlíteni. Így lehet, hogy azért figyeltem fel a cikkekre, mert a közelmúltban magam is beteg

voltam (tüdőembolia) és az Orvosi Kamara újságjában olvasható volt, miszerint a Kamarán belül megalakult a nyugdíjas orvosok problémáival foglalkozni kívánó külön bizottság. Ehhez csatlakozva kérdést intéztem a saját szűkebb környezetemben élő nyugdíjas kollégákhoz (Borsod megye), és ebből is az tűnik ki, hogy a hazai beteg orvosoknak is sok gondjuk van. Mindezek alapján arra lehetne gondolni, hogy a hazai orvosképzés és továbbképzés keretein belül ezekre a problémákra direkt módon is rá lehetne mutatni elgondolkoztatási célzattal, ha talán nem is nagyon lehetne jó protokollt előírni. De magunkat is elő kellene készíteni egy esetleges betegségre.

Lehet, hogy valahol már megjelent olyan közlemény is, ami ezen kívül azzal foglalkozik, hogy milyen szituáció adódhat abból, ha gyógyszerész, vagy – netán diplomás – szakdolgozó a beteg.]

A következőkben lássunk néhány jelentősnek tűnő gondolatot. Ha az orvos beteg, más – nem mindig jobb – ellátásban részesül, mint más beteg, és gyógyulása után sokszor megváltozik a betegei felé megnyilvánuló magatartása, jobban megérti azokat a gondokat, amiket eddig figyelemre sem méltatott. Amíg pedig beteg az orvos, szakismerete miatt is több aktivitást, odaadást igényel.

Alapvető kérdés, hogy az orvos „jó", vagy „rossz" beteg-e. Panaszokat sokszor csendben eltűrünk, mert tudjuk, hogy az orvosok – és ápolónők – nem szeretik a jajgató beteget, ez a beavatottság külön terhet jelenthet. A beteg szerepét is meg kell tanulni, egyes orvosok a saját betegségük elszenvedése után jobb orvosokká válhatnak.

A medikusképzés idején közismert a tévesen felállított öndiagnózis, de ezeket az orvos később elfelejti és nemritkán a saját magán jelentkező tüneteket alulértékeli, és így elhanyagolhatja saját meglévő betegségét. Nem védett az orvos egyik betegség ellen sem holmi mágikus erővel, tehát meg kell „tanulnia", hogy a saját tüneteit észrevegye és vizsgáltassa meg magát, miként azt elvárja betegeitől. Nem szolgálja tehát gyógyulását, ha túlzottan „jól" viselkedik, nem panaszkodik.

Ma sok orvos jobban bízik a képalkotó eljárások ábráiban és a laboratóriumok paramétereiben, mint az egyének megnyilvánulásaiban, panaszaiban, elfeledkezünk arról, hogy a páciensnek fájdalmai lehetnek és ezért szenvedhet. Csak amikor az orvosnak kell megszülnie a saját veseköve, jön rá arra, hogy nem lehet a fájdalmakon uralkodni. Sokszor szükséges morfinhoz nyúlni és nem hagyni a beteget szenvedni, gyengébb fájdalomcsillapítókkal próbálkozni eredménytelenül.

A beteg orvosnak is szüksége van együttérzésre, de nem használ a betegnek, ha ez az együttérzés mértéken felül túlzott és gátolja a kezelőorvost az objektív döntésben. Különösen jelentős e tekintetben a mértéktartás, ha az orvos saját tanítványainak beosztottainak kezére adja magát, saját osztályára fekszik be.

A beteg orvos is szeretné tudni, hogy mi baja van, mi a teendő és döntenie kell, hogy mibe egyezik bele. Ezt a döntést szívesen venné a beteg orvos az orvosától, de neki kell döntenie.

Döntés után következik a tervezett cselekvés és nagyon megterhelő, ha sokat kell várni, a terminus bármi miatt is eltolódik. Sokszor húzza az időt maga a beteg orvos, pedig ha az orvosok olyan gonddal látnák el magukat, mint betegeiket, minden bizonnyal jobb lenne az orvosokra vonatkozó betegstatisztika.

Néha az orvos magán is végeztet szűrővizsgálatot, és nagyon nehéz helyzetbe kerül, amikor meglátja saját rossz leletét. A beteg kollégák önéletrajzi-anamnesztikus beszámolói igen hasznos tapasztalathoz vezethetnek. Ugyanis mi orvosok épp olyan sebezhetők vagyunk, mint mások, testileg-lelkileg egyaránt. Igen eltérő, hogy a diagnózis hogy érinti a beteg orvost, de mindenképp lényeges, hogy a kemény szavak mögött milyen együttérzés húzódik meg. Egyesek a leletből-tünetből helyesen tudnak következtetni bajuk súlyosságára, mások azt észlelik, hogy a kollégák ki- és elkerülik őket a kórházban, egészen amnéziásak a kóros leletet illetően, és vannak, akik egyszerűen tagadják az igazságot. Néha áruló jel a látogató szemében megcsillanó könny. A szerző sok névvel nevezett példát sorol fel. Ha pedig csak utólag derül ki a szomorú igazság, megrendül a kezelőorvosba vetett bizalom, és a beteg megharagszik a kollégára. Általában rossz reakciót kelt az a gyakran használt mondat, miszerint „Te, mint orvos, mint szakember meg kell, hogy értsd a saját helyzetedet, és bízz a szerencsében". Általában elfelejtik azok, akik azt mondják, „te, mint orvos...", hogy időre van szükség ahhoz, hogy bárki – ha orvos is – feldolgozzon egy sorscsapást.

Senki sem szereti, ha ő a 6. szobában a 3. ágy, és különösen vonatkozik ez az orvosból lett betegekre. Ez a megnevezés nehezíti azt, hogy megtanulja a betegszerepet, hisz így megszűnt doktor lenni, már el is felejtették, hogy ő valamikor doktor volt, már azt sem tudják, hogy kicsoda volt. Előfordult viszont már a különös gondoskodás ártalma, amikor az orvost műtét után nem az őrzőbe, hanem egy egyágyas szobába vitték, de elfeledkeztek róla, és ottmaradt egy egész napot étlen-szomjan.

Az orvosi titoktartásra különös gondot kell fordítani, mert megnehezítheti a betegség utáni rehabilitációt – az újra munkába állást – ha a lakosság, a betegei megtudják, hogy mi volt a baja.

A betegség – táppénz, leszázalékolás – miatt csökken a bevétel és a betegség miatt – gyógyszer ára, diéta – nőnek a kiadások is. Gyakori az eladósodás, a vita a biztosítóval. Erre legtöbben nem készülnek fel idejében, ami hatással van a beteg orvosra és hozzátartozóira egyaránt, nem is beszélve arról, hogy fenyegethet a munkanélküliség.

Ideális lenne, ha minden beteggel konkréten megbeszélné az orvos a betegség lényegét és a teendőket. Úgy tűnik, hogy ez Németországban is hagy némi kívánnivalót maga után, ami különösen nehéz, de fontos ha a beteg orvos. De a kezelőorvos is szokatlan helyzetben találhatja magát a „felvilágosításkor", ha a beteg visszakérdez, más teendőt hoz szóba, szóval „kötekedő és rossz" beteg szerepét játssza, ami a kezelőorvost felette idegesítheti, mert szokatlan az „okoskodó" beteg. A hosszú ideig tartó kezelés (kemoterápia stb.) elfogadása sokszor azért sem vezet együttműködéshez, mert a betegnek az a véleménye, hogy a hosszas, fárasztó és mellékhatásban gazdag terápia helyett inkább él, ameddig él, de nem kínlódik a reménytelen kezeléssel. A döntést nehezíti a hozzátartozó álláspontja is, aki néha főleg attól tart, hogy majd őt „szólják meg" az ismerősök, mert nem kezeltette a párját.

Más esetben a súlyos betegség új módszer „felfedezéséhez" is vezethet, amikor például gerincvelői haránt-laesiót szenvedett és így járóképtelen sebész olyan kocsit szerkesztett magának, amiben állni tud, és így operálni is képes.

A megváltozott körülmények elviseléséhez segítséget jelenthet a zene és a képzőművészet (hisz vannak szájjal festők is), és a valamelyik vallásban való hit. Ez utóbbiban a lelkészek segítséget nyújthatnak.

Mások orvos létük ellenére is az alternatív medicinához fordulnak, abban bíznak.

A betegség a társadalom számára hasznos is lehet, amikor orvosok, mint reformerek új dolgokat „fedeznek" fel, s ez a beteg orvos kedélyére is kedvezően hat.

A beteg orvos elvárja, hogy az az orvos, akihez fordul, benne a kollégát lássa, de ennek ellenére foglalkozzon a beteg lelki problémáival is, hiszen az orvoslét speciális lelki gondokhoz vezethet. Ehhez igen jó empátiára van szükség, miközben mégis élesen el kell határolni egymástól az orvosi és a beteg szerepet.

A beteg néha az adatok felvételekor azonnal jelzi, hogy „orvos vagyok", máskor csak rákérdezésre derül ki az igazság, sőt van, aki direkt el is tagadja képzettségét.

A panaszok elmondásakor a beteg orvos néha elhallgat adatokat, szinte szándékosan akarja a vizsgálót félrevezetni. A testi panaszokat egyesek lelki okra vezetik – tévesen – vissza, s fordítva. Ugyanakkor az orvosból lett betegnek is lehet pszichés gondja, pszichoszomatikus tünete, félelme, álmatlansága, öngyilkossági terve. Orvosnál néha nehéz rájönni arra, hogy mi rejlik a panaszok mögött, netán családi gondok, szexuális problémák stb. Orvos esetén is előfordul, hogy indokolatlanul fél valamilyen betegségtől, szívesen ellazulna és beszélne orvos létére is gyermekkori emlékekről, régi családi eseményekről. Engedjük meg a beteg kollégának, hogy ellazuljon, fordítsunk erre elég időt, ennyit megérdemel már csak azért is, mert majd egyszer nekem is jól fog esni, ha az az orvos, akihez majd fordulok, megfelelően fog hozzám viszonyulni.

Aszódi Imre dr.

Sürgősségi betegellátás

Mibe fog kerülni a minőségi sürgősségi ellátás? Dixon, S. (School of Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield, S1 4DA, Anglia): J. R. Soc. Med., 2001, *94* (Suppl. 39), 54-56

A Clinical Standards Advisory Group (CSAG) (klinikai ajánlásokat felügyelő testület az Egyesült Királyságban) azt ajánlja, hogy lehetőség szerint a sürgősségi ellátást igénylő betegeket olyan nagy betegforgalmú kórházakban lássák el, melyek rendelkeznek sürgősségi betegellátó osztállyal (SBO). A cikk azt vizsgálja, hogy mit tudunk a minőségi sürgősségi ellátás költségeiről. A magas szintű sürgősségi ellátás költségeit még nem tudjuk megbecsülni, de a jelenlegi és a jövőbeni vizsgálatok segíthetnek ebben. A szerzők véleménye szerint az elemzések ugyan önmagukban nem fogják megnövelni az SBO-k anyagi lehetőségeit, de a hosszú távú fejlesztések érdekében az SBO-k pénzügyi kereteit át kell gondolni.

A Clinical Standards Advisory Group beszámol arról, hogy a sürgős felvételek jelentős része az Egyesült Királyságban olyan kórházakba történik, melyekben a sürgősségi ellátás nem megfelelő szintű. Ennek okát elsősorban az egységek alulfinanszírozottságában látják. Felhívják a figyelmet arra, hogy bizonyos fejlesztések szükségszerűen többletforrásokat igényelnek. A sürgősségi betegellátó osztályok megteremtéséhez és fenntartásához szükséges költségek akkor kalkulálhatók, ha előzetesen meghatározzuk a szükséges ellátás jellemzőit. Azonban ezt könnyebb mondani, mint megtenni. A National Health Service (NHS) (brit egészségügyi szolgálat) inkább szakmák, mint tevékenységek szerinti adatokkal rendelkezik. Következésképpen amikor egy tevékenység, mint például a sürgősségi ellátás más területekkel átfedést mutat, szinte teljesen lehetetlen azokat a költségeket megítélni, melyek a sürgősségi ellátásra vonatkoznak. Ez a cikk azt vizsgálja, mit tudunk a sürgősségi ellátás költségeiről, milyen további fejlesztések szükségesek és hogy milyen lenne a sürgősségi betegellátás megfelelő finanszírozási rendszere.

Mit tudunk? Az egészségügyi közgazdászok látszólag egészségügyi szolgáltatással kapcsolatos minden problémával foglalkoznak, néhányak szerint ezek egy részét maguk generálják. Nem vitatható azonban az egzakt közgazdaságtani megközelítés szükségessége. A közgazdászok a gazdaságosságot használják kritériumként a források megfelelő elosztásának vizsgálatához, és ezt rendszerint az ellátó részleg egységnyi kibocsátására (= ellátott beteg) jutó költségében mérik. A minőség ebbe a rendszerbe a hatékonyság mérésén keresztül kerül be. A költséget és a minőséget egyformán közgazdaságilag értelmezik. Ebben a tekintetben bármilyen gazdasági becsléstől elvárható, hogy képes legyen meghatározni a minőség költségét. A szolgáltatásfejlesztés közgazdasági elemzése elengedhetetlen, ha meg akarjuk állapítani, hogy a befektetések megtérülnek-e, és ha így van, milyen pénzügyi beruházások szükségesek.

A közgazdasági elemzés módszerével vizsgálták a sürgősségi ellátás néhány aspektusát, mint például a légi mentést, területi baleseti ellátó rendszereket és a nem orvosi ellátás megfelelőségét a kórházon kívüli baleseti ellátó központokban. Ilyen típusú elemzések képet nyújthatnak arról, hogy a fejlesztések milyen hatással vannak az ellátás folyamatára, a kibocsátásra és a költségekre. Például a helikopteres sürgősségi ellátás értékelése Londonban és Cornwallban arra világított rá, hogy a légi mentés ténylegesen növeli a teljes válaszidőt. Ellenben a légi mentők képesek voltak eljuttatni a betegeket olyan kórházakba is, ahol jobb szakellátást kaphattak, és a betegeket Londonban már a helyszínen is orvos látta (a londoni légi mentőszolgálat orvosa). A légi mentés fontos fejlődésnek tekinthető az ellátás folyamatában egyes betegek esetében. A légi mentés nem javított az összesített halálozáson, de a mutatók mérsékelt javulása kimutatható volt azon betegek esetében, akik nagyon súlyos állapotban kerültek kórházba. A könnyebb sérültek esetében az összehasonlítás kevésbé jó eredményeket hozott.

A londoni és cornwalli légi mentés által sikeresen ellátott beteg ellátási költsége £679, illetve £677 (1991. évi februári árakon). A szárazföldi szállítás megfelelő költsége £129, illetve £131 volt. De a vizsgált esetekben Londonban kizárólagos légi, Cornwallban pedig a legtöbb esetben kombinált légi + földi mentőszállítás történt. Következésképpen, a szárazföldi mentés költségeinek csak nagyon kevés részét takarították meg. Ezek az adatok értékes információt biztosítanak bármilyen hasonló szolgáltatás kifejlesztéséhez a szervezők és finanszírozók számára egyaránt.

Milyen további munka szükséges? A közgazdasági elemzések költségesek és időigényesek is, hajlamosak arra, hogy egy nagyon speciális elemre helyezzék a hangsúlyt. Az SBO-ok általánosabb működtetésével kapcsolatos kérdések megválaszolása csak idővel, megfelelő tapasztalati adatok felhasználásával lehetséges. Olyan típusú adatok, melyeket a légi mentés elemzésénél láthatunk, szükségesek a megalapozott döntésekhez és a klinikai tevékenység értékelésének is fontos részei. Más megközelítéseket is lehet használni ahhoz, hogy a minőség és költség összefüggéseit vizsgáljuk. Azonban az eredményekkel óvatosan kell bánni, mivel gyakran inkább a vágyakat tükrözik, mintsem valóságos, használható modellek lennének. A jól teljesítő és költségtakarékos példák megfigyelésén alapuló elemzések is igen hasznosak lehetnek. A CSAG megállapítása szerint az egyes SBO-k hatékonysága különböző. Azokban a kórházakban, ahol a páciensek nagyobb részét el tudják látni két órán belül, a 28 napos halálozás alacsonyabbnak bizonyult. Azonban a fel-

vételhez szükséges idő és a kórházban tartózkodás ideje között kapcsolatot nem találtak Más tanulmányok találtak összefüggést e kettő között. A jobb szolgáltatáshoz szükséges költségek meghatározása csak a rendelkezésre álló források, a folyamatok és kibocsátás együttes vizsgálatával lehetséges.

A sheffieldi egyetemen egy jelenleg zajló vizsgálat tanulmányozza az újonnan felállított mentőszolgálat válaszidejének hatását a kimenetelre és a költségekre. Multivariációs analízis szükséges ahhoz, hogy a válaszidő hatását vizsgálják a halálozásra, a mentőszolgálat költségeire, az intenzív egységbe történő felvételre és kórházi tartózkodás idejére. Az ilyen összefüggések meghatározása nehéz. Egy vizsgálat a mentőszolgálat résztevékenységeinek költségeiről és a válaszidőről azt mutatja, hogy egyszerű kapcsolat a költségek és a minőség között nincs. Nem egyszer szinte képtelenség pontosan meghatározni a költségeket és azok hatásait.

Ugyanakkor lehet, hogy pontos meghatározások nem is szükségesek. Hasonló megközelítést alkalmaztak már jó eredménnyel az egészségügyi finanszírozás más területein. A legjelentősebb ezek közül az a munka, mely az 1970-es években becsülte meg, hogy hogyan változik a kórházi költség az oktató- és oktatással nem foglalkozó intézmények között. Ennek alapján tudták meghatározni az oktatáshoz szükséges fejlesztések költségtényezőit. Az oktatóintézmények külön juttatásban részesültek az oktatótevékenység fedezésére. További támogatásban részesültek azok az intézmények, melyekben az oktatás mellet kutatómunka is folyt. Bár az elemzés a korlátozott adatok következtében kezdetleges volt, a munkát általában elfogadták, mint lehetséges legjobbat az oktatási tevékenység költségbecslésére.

Ezek a példák azt mutatják, hogy a fontos operatív kérdések sikeresen elemezhetők megfelelő tanulmányokkal. Ha az ilyen munkák bizonyítékokon alapuló gazdasági elemzésekre támaszkodnak, ismereteink a minőségi sürgősségi ellátás szükséges költségeiről gyorsan gyarapodhatnak.

Hogyan biztosíthatjuk a sürgősségi ellátás finanszírozását? Ha meg is tudjuk határozni a minőségi sürgősségi ellátás szükséges szintjét és képesek vagyunk létrehozni is az SBO-t, jelentős nehézségeink lehetnek az ilyen szolgáltatások finanszírozásánál és fenntartásánál. A CSAG szerint az elektív ellátás ma is preferált a sürgősségi ellátáshoz képest. Ezt olyan tényezők bizonyítják, mint a belső piaci, finanszírozási feltételek sürgősségi ellátás szempontjából hátrányos volta, vagy az elektív ellátás várólistáinak csökkentésére irányuló hangsúlyozott törekvés. A CSAG jelentése óta bekövetkezett számos változás további hatással volt az elektív és sürgősségi ellátás közti aránytalanságra. Ezek közül a 3 legfontosabb a következő: a várólista-statisztika növekvő használata, az NHS Direct használata, valamint a Performance Assessment Frameworks fejlesztése.

A várólisták nagyon fontosak a mindenkori kormánynak, szinte a havi várólistás statisztikák léptek elő a kormányzati egészségpolitika sikerességi mutatójává. Így a figyelem még inkább az elektív felvételekre irányul, ezek kapnak prioritást a finanszírozásban. Az NHS Direct létrehozása lehetőséget teremthet a sürgősségi ellátás minőségének fejlesztésére azzal, hogy kapcsolatot teremt az alapellátási ügyelet, baleseti ambulancia és SBO között. Az NHS Direct tényleges hatása a sürgősségi szolgálatra azonban bizonytalan, mivel még az előtanulmányok adatai sem ismeretesek. Annyi bizonyos, hogy az NHS Direct-et úgy fogják tekinteni, mint a kormány egészségpolitikája sikerének bizonyítékát, és így politikailag és pénzügyileg is támogatni fogják. A rendszer megvalósítása hosszú és költséges folyamat lehet, mely ugyanakkor elvonhatja a figyelmet és a pénzt a sürgősségi ellátás fő irányától.

Az NHS Performance Assessment Framework (PAF) lehetőséget kínál az egészségi szolgálat prioritásainak megváltoztatására. A PAF magas szintű indikátorokkal rendelkezik (high level indicator set = HLIS), melyek 6 terület mutatóit figyelik: egészségjavulás, hozzáférés, a megfelelő egészségügyi ellátás hatékony eljuttatása, hatékonyság, betegelégedettség és az NHS eredményei. Azonban a sürgősségi orvoslást nem igazán jól fedik ezek az indikátorok, mivel a két fő sürgősségi mérőszám: 1. a kevesebb, mint 2 órát sürgősségi felvételre várók száma baleset és sürgősségi eset kapcsán (páciens észlelésében), 2. sürgősségi felvételek 75 éves vagy annál idősebb betegek és sürgősségi pszichiátriai esetek vonatkozásában (mindkettő az NHS kibocsátási adatai alapján).

Mivel kevés indikátor figyeli a sürgősségi ellátást, a figyelem inkább azokra a területekre irányul, melyeket az indikátorok jobban lefednek. Amíg ez így marad, addig a média és a közvélemény az indikátorok által jelzett területeken fogja forszírozni a pénzügyi keretek növelését. A HLIS alakulóban van. Fontos, hogy a kiemelt területeket megfelelően kezeljék annak érdekében, hogy elkerüljék a káros, médiafüggő, aránytalan finanszírozási gyakorlatot. Különösen fontos, hogy a PAF milyen szerepet kap az NHS jövőjében. Így meg kell határozni a sürgősségi ellátás kulcsfontosságú indikátorait. A mentőszolgálat válaszideje tekintetében rendelkezésre állnak már adatok, és könnyű lesz bekapcsolni ezt a HLIS rendszerébe. Más indikátorokat nehezebb mérni. Például azok az időmérések, mely a CSAG tanulmányban történtek – mint a definitív ellátásig eltelt idő – tökéletes indikátorok lehetnek, mivel olyan adatok, melyek kapcsolatban vannak a jobb eredményekkel. Azonban a tanulmányban mért nagyszámú adat gyűjtése általánosságban nehéz lehet.

Más oldalról biztosítanunk kell a sürgősségi ellátás pénzügyi hátterét oly módon is, hogy a finanszírozási rendszert megváltoztatjuk a sürgősségi ellátást végző intézmények javára. Voltak olyan felhívások, hogy a sürgősségi szolgálatot az elektív gyógyászattól elkülönített módon finanszírozzák. Egy ilyen jellegű radikális javaslatot nem valószínű, hogy széles körben támogatnának az egészségügyben. Még ha el is fogadnák, nehéz lenne megjelölni, hogy milyen legyen a finanszírozás szintje. Ahogy már korábban említették, a sürgősségi ellátás költségeinek meghatározásához nem elegendőek még az ismeretek. Kevésbé radikális az lenne, ha kiegészítő juttatásokban részesülnének a sürgősségi ellátást nyújtó, oktató- és kutatóintézmények. Ez a kiegészítés azért szükséges, mert néhány kórház biztosít alulfinanszírozott szolgáltatásokat is (például oktatás). Ahhoz, hogy megfelelő minőségben fenntartsák ezt a szolgáltatást, kiegészítő finanszírozást kell garantálni a kórházaknak az oktatási tevékenység céljaira. A sürgősségi ellátás tekintetében is hasonló rendszert lehetne bevezetni. Azonban, mint mindig az ördög a részletekben rejlik. A finanszírozás kereteinek és a sürgősségi ellátás finanszírozási módjának meghatározása nehéz folyamat.

Következtetések. Ha megalapozott pénzügyi döntést kell hozni az egészségügyben, a döntés csak gondos közgazdasági elemzésekre épülhet. Miközben a költséghatékonyság tekintetében folynak már vizsgálatok, további munka szükséges a minőség és hatékonyság szélesebb meghatározásához. Ezen kívül még két másik kezdeményezés segíthet abban, hogy biztosítsuk a sürgősségi ellátás pénzügyi kereteit. Először is a szakmának

anyagi többletlehetőségeket és jobb minőséget eredményezhet a sürgősségi ellátás indikátorainak fejlesztése és ezek beépítése a HLIS-be. Másodsorban újra kell gondolni a sürgősségi ellátók finanszírozásának módját!

[Ref.: Az állami brit egészségügyi ellátó rendszer a sürgősségi betegellátás vonatkozásában jelentős gondokkal küzd. Miközben az elemzés legtöbb megállapításával egyetérthetünk magyar vonatkozásban is, a tanulmányból kitűnik, hogy követendő pozitív példát a királyságban – a jelentősen eltérő finanszírozási rendszerre tekintettel – nehezen találunk. Hasznos lehet azonban hazánkban is a sürgősségi betegellátás minőségét, hatékonyságát jellemző mutatók kiterjedtebb használata. A szükséges változtatásokat a magyar ellátórendszer sajátosságaihoz illesztett egészséggazdasági elemzésen alapuló olyan intézkedések hozhatják meg, melyek előkészítéséhez szükséges a szakmai elvárások pontos megfogalmazása, valamint elsősorban a teljesítményelvű finanszírozási rendszert alkalmazó országok gyakorlatának gondos elemzése.]

Erdélyi Zsuzsanna dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

Új génterápiás lehetőségek AIDS-ban, ill. HIV-1 fertőzöttekben. Marasco, W. A., Curr. Top. Microbiol. Immunol. (Ed.: D. R. Burton) No. 260, 2001, 247-270. old. (Dept. Cancer Immunol. and AIDS, Dana Farber Cancer I. Harvard Med. Sch., Boston, MA, USA)

Ma az AIDS, ill. a HIV pozitív betegek kezelésére egy kombinált, aktív antiretrovirális kezelést (HAART) alkalmaznak, mely jelentősen csökkenti a vírusprodukciót s így a mortalitást is. Nem kielégítő azonban sokszor a hatékonysága, ha az egyén különböző monoterápiákban már részesült, vagy ha a fertőzés későbbi szakaszában kezdik. A HAART rövid szüneteltetése is a vírus gyors szaporodásához vezet. Végeredményen, a HIV tovább perzisztál a szervezetben, és számítani kell a rezisztencia kialakulására.

Új lehetőségeket kínál a génterápia s ezek egyike az intracellularis antitestek (intrabodies) indukálásának génterápiás módszere. Ennek lényege, hogy több donor nagyszámú B-sejtjéből egy géntárat hoztak létre, mely az immunglobulin gének H- és L-láncának variábilis régióit tartalmazza egy mesterséges peptidlánccal összekötve (ún. sFv molekulák). Ezek közül ki lehet választani a kívánt vírusszekvencia segítségével a reagálókat. Ezután e kiválasztottakat olyan plazmidvektorokba építik, melyek a megfelelő célsejtek (macrophagok, $CD8^+$ T-sejtek) valamely kompartmentjébe (például endoplasmaticus reticulum) irányítják.

A szerző és munkacsoportja által választott gén nem virális, hanem az egyik koreceptoré. 1996 óta ismert, hogy a HIV1-fertőzéshez a CD4 molekula mellett esszenciális egy kemokin koreceptor, mely a fertőzéshez vezető macrophagtroph variáns esetén a CCR5. Vannak klinikai tapasztalatok arra, hogy egyes HIV-fertőzöttekben autoantitestek keletkeztek a CCR5 antigénnel szemben ezek blokkolták a CCR5 megjelenését s ezzel újabb sejtek fertőződését. A szerzőcsoport egyenlőre *in vitro* sejtkultúrákon végzett vizsgálatokat kedvező tapasztalatokkal. Miután ismert, hogy a HIV1 a szervezetben fokozatosan lymphoroph variánssá alakul, melynek koreceptora már a CCXR4, a várakozásnak megfelelően a CCR5 elleni intracellularis antitestek nem nyújtottak védelmet a lymphotroph variánssal szemben.

Más szerzőcsoportok az intracellularis antitesteket virális gének ellen irányítják, a lehetőségek közé tartozik a *tat*-gén (transzkriptázblokk), a *rev*-gén (nukleáris export blokkja), a reverz transzkriptáz, az integráz blokkolása, vagy az envelop gp120 molekula processingjének és beépülésének blokkolása ezzel a módszerrel.

A sejtkultúrákon végzett vizsgálatok bíztató eredményei mellett néhány kezdeti génterápiás vizsgálat is megtörtént HIV1-fertőzötteken, és ezek demonstrálták a $CD4^+$ T-sejtek *in vitro* védettségét a vírussal szemben. Ugyanakkor felvetettek kételyeket is; milyen tartós a transzdukált sejtek túlélése, nem vész-e el a transzgén kifejeződése. Mindezek állatkísérletes modell alkalmazását tették sürgős feladattá. Szerencsére ez ma már rendelkezésre áll *Macaca* majmok és az SHIV rekombináns vírus révén. A rekombináns vírus úgy jött létre, hogy az SIV-be (simian immunodeficiency vírus) bevitték a HIV1 *tat, rev, vpu* és *env* génjeit. Avirulens változata a majmokban krónikus fertőzéshez vezet, míg virulens klónja magas szintű viraemiát, gyors és hatékony $CD4^+$ T-sejt-depletiót és AIDS-et okoz. Az eddigi vizsgálatokban anti-*tat* intracellularis antitesteket indukáltak *Macaca* majmokban sikeresen, azaz minden jel arra utal, hogy a modell használható lesz.

Kétyi Iván dr.

Szexológia-személypatológia

A női szexuális funkció és dysfunctio anatómiája és fiziológiája. Berman, J. R. és mtsai (720 Harrison Ave, Suite 606, Boston, MA 02118, USA): Eur. J. Urol., 2000, *38*, 20-29.

A szexualitásnak fontos szerepe van minden egyén életében. A női szexualitás különböző diszciplinákat foglal magában: anatómiai, élettani, pszichológiai, szociális és érzelmi tényezőket. A női szexuális dysfunctio korhoz kötött, progresszív, a nők 30–50%-át érinti. A becslések szerint 9,7 millió amerikai nő panaszát képezi a csökkent hüvelyi síkosság, fájdalom, közösüléskor diszkomfort, csökkent vagy nehezen elérhető orgasmus. A női szexuális dysfunctio jelentős egészségügyi probléma, amely sok nő életminőségét befolyásolja. Az Amerikai Urológiai Betegségek Alapítvány 1998. évi konszenzusa szerint a női szexuális dysfunctio meghatározása és osztályozása:

1. Csökkent szexuális vágy rendellenesség: a szexuális fantázia, gondolat és/vagy a szexuális aktivitás tartósan fennálló vagy ismétlődő elégtelensége vagy hiánya. A csökkent szexuális vágy rendellenesség származhat pszichés/emocionális tényezőkből vagy lehet másodlagos élettani problémákból, mint hormondeficit, orvosi beavatkozás. A szexuális averzió általában pszichés vagy emocionális, amelyek különböző problémákon alapulnak, mint például a testi vagy szexuális erőszak, gyermekkori trauma.

2. Szexuális vágy keletkezésének rendellenessége. A szexuális izgalom perzisztáló vagy ismétlődő hiánya vagy elégtelen fenntartása személyi distressz alapján. A vágykeletkezés rendellenességeihez tartozik a hüvelyi síkosság hiánya vagy csökkent volta, csökkent csikló- és szeméremtest-érzékenység, csökkent csikló- és labialis duzzanat vagy hüvelyi simaizomzat-relaxatio.

3. Szervi rendellenesség. A megfelelő szexuális serkentés és vágy után az orgasmus tartósan fennálló ismétlődő nehézsége, késlekedése vagy hiánya, ami személyi distresszt okoz. Ez lehet elsődleges (sohasem volt orgasmusa) vagy másodlagos, műtét, trauma vagy hormondeficit következménye.

4. Szexuális fájdalmi rendellenességek: a) dyspareunia: ismétlődő vagy perzisztáló, közösüléssel társuló

genitalis fájdalom, b) vaginismus ismétlődő vagy perzisztáló: a hüvely külső harmadában lévő izomzat akaratlan spasmusa, ami a penis bejutását gátolja és személyi distresszt okoz, c) egyéb szexuális fájdalom rendellenesség, amit nem szexuális stimuláció vált ki. Dyspareuniát idézhet elő vestibulitis, hüvelysorvadás vagy fertőzés.

A nemi vágy felkeltése szexuális reakciós ciklust indít meg: neurotranszmitterek által közvetített vascularis és nem vascularis simaizomrelaxatiót, ami hüvelyi síkosságot, falduzzanatot, a csikló hosszának és átmérőjének növekedést váltja ki. Ezeket a mechanizmusokat a pangásos erek és neuromuscularis történések közvetítik. A duzzanatot az iliohypogastricus pudendalis arteriás ág felé történő megnövekedett medencei véráramlás és a hüvelyfal és clitoris barlangos test simaizomzatának relaxatiója kíséri. A hüvely fokozott síkossága a nemi vágy idején a fokozott véráramlás direkt következménye.

A nemi vágy felkeltését a központi idegrendszer praeopticus medialis, a mellső hypothalamus régió és a kapcsolatos limbicus hippocampus szerkezetek váltják ki. Az ösztradiol szintje mind a centrális, mind a perifériás ideig transzmissziót befolyásolja. A csökkent nemi vágy, libido, nemi reakció érzékenység és orgasmus alacsony tesztoszteronszinttel társul.

A női szexuális reakció számos tényező összhatásának következménye. A vágy éredetű befolyása függ a vérnyomástól, a koleszterinszinttől, dohányzástól és szívbetegségtől. Idegi kóroktani tényezők okozzák a nők szexuális dysfunctióját. Nemi dysfunctiót okozhat gerincvelő-sérülés, központi vagy perifériás idegrendszeri betegségek, valamint a diabetes. Szervi betegség nélkül az emocionális okok jelentősen befolyásolják a nemi vágyat.

Kezelési lehetőségek: methyltestosteron ösztrogénnel kombinálva a menopausában. Sildenafil hasznos egyedül vagy vasoactív anyaggal kombinálva. Alfa-arginin símaizomzat-relaxatiót vált ki. Prosztaglandin E_1 hüvelyben alkalmazása előzetes vizsgálat alatt van. Phentolamin (vasomax) alfa-adrenerg-blokkoló, az érfal simaizomzatának relaxatióját váltja ki.

Jakobovits Antal dr.

Szülészet-nőgyógyászat

Az anya prolactinszekréciója szülés alatt. A dopamin szerepe. Stefos, T. és mtsai (Papadopoulou N 3, 454 44 Ioannina, Görögország): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2001, *80*, 34-38.

A szerzők a vajúdókat 3 csoportba sorolták. Az 1. tíz vajúdó fiziológiás sóoldatot kapott vénásan. A 2. tíz vajúdó metaclopramidot (10 mg/h) iv. a 3. csoportba tartozó 10 vajúdó 5 mg bromocryptint kapott szájon át 4 óránként, szülés előtt 12 órával kezdve.

Mindegyik vajúdó 37–42 hetes terhes volt. Az első csoport prolactinszintje több fázisos görbét mutatott óránkénti eltérésekkel az alapvonaltól. A 2. csoportban a metoclopramid infúzió az átlagos prolactinszintet kezdetben szignifikánsan emelte. Az emelkedett szint antepartum 5 órán át tartott. A szülés alatt és azt követően az első órában a plazmaprolactinszint azonos, többfázisos képet mutatott az 1. és 2. csoportban. A prolactinszint 1–2 óráig a szülés előtt csökkent, azután 3 óráig növekedett és végül csökkent a postpartalis 2. óráig, postpartalisan a 6. óráig az alapvonalnál alacsonyabb szintet ért el.

A prolactin abszolút értéke a metoclopramid csoportban magasabb volt minden időpontban. A bromocryptin jelentősen csökkentette a prolactinszintet, de fluktuációja megegyezett a másik két csoportéval. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az anyai prolactinszint dopaminerg hatás alatt van a szülés alatt. A többfázisos kép pedig arra utalt, hogy ezt más tényezők és nem a dopamin befolyásolja.

Jakobovits Antal dr.

A szülők előrehaladottabb életkorának kockázata a születendő gyermekre. Stein, Z., Susser, M. (Joseph L. Mailnam School of Public Health, Columbia University, 600 W. 168th Street, PH18, New York, NY 100 32, USA): Br. Med. J., 2000, *320*, 1681-1682.

Az anya idősebb kora növeli a halvaszületés, vetélés és méhen kívüli terhesség kockázatát. A kromoszómaanomáliák és a terhességi veszteségek leggyakoribbak a korai terhességben. Az ilyen veszteségek legalább 90%-a az első trimeszterben következik be. A triszómia és a legtöbb életképes magzat az anya életkorával van kapcsolatban.

A fejlett országokban a legtöbb veszteség a szülés előtt következik be. Az előrehaladott anyai korban a szülés előtti elhalás kromoszómarendellenességek, praeeclampsia következtében nulliparákban és diabeteses anyákban következik be. A 35 éven túli nők halvaszületése az 1960–1969 közötti 16,3/ezerről 1990–1993-ban 5,8/ezerre csökkent. Az idősebb nők megszületett gyermekei között csak a Down-szindróma gyakoribb, aminek kockázata azonban a terhességi szűrések következtében csökkent. Az achondroplasia viszont az idősebb apák gyermekei között gyakoribb.

A magzati veszteség mellett az idősebb pároknál gyakoribb a subfertilitas vagy infecundabilitas (fogamzás elégtelensége). Az idősebb nőknél gyakoribb mind a fogamzási elégtelenség, mind az első menstruáció kimaradása előtti veszteség. Az idősebb nők terhességében két független rizikó a triszómiás oocytafogamzás és a kevésbé jól funkcionáló méh. A szülésnek egyik sem abszolút akadálya, sikeres terhesség előfordulhat, ha ritkán is, 45 éves koron túl.

A szülések 40 éves koron túl fokozatosan csökkennek. A petesejtek sérülékenysége a korral nő. Az idősebb szülők gyermekei viszont az iskolában jobb előmenetelűek, mint a nagyon fiatal szülőké. Ennek magyarázata, hogy az idősebb szülők gazdasági helyzete előnyösebb. A biológiai hátrányt a szociális előny egyensúlyozza.

Jakobovits Antal dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket** elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe. A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

HÍREK

A **Magyar Gerontológiai Társaság** és a **Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója** rendezi a *11. Gerokardiológiai Fórumot Werner Forssmann*, a szívkatéterezést önmagán elsőként végző, Nobel-díjas urológus születésnapjának 95. évfordulója és *Szám István* kardiológus professzor születésének 75. évfordulója alkalmából.
Időpont: *2002. január 2., szerda, 14.00 óra*
Hely: Fővárosi Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, Erzsébet Kórház, Budapest VII. kerület, Alsó erdősor u. 7.
Üléselnökök:
Dr. med. habil. Rónaszéki Aladár, a kardiológiai tudomány doktora,
Dr. Vértes László osztályvezető főorvos, elnök
Program
Üdvözlés: *Prof. Dr. Császár Albert* egyetemi tanár, elnök
Emlékelőadások:
Dr. Vértes László: Dr. Werner Forssmann életműve
A Nobel-díjas tudós 95 éve született
Dr. Vértes László: A 75 éve született Dr. Szám István kardiológus professzorról tanítványi szemmel
Előadások:
Prof. Dr. Préda István: Fejezetek a gerokardiológiából
Prof. Dr. Simon Tamás: Dr. Szám Istvánról tanítványi és szerkesztőségmunkatársi szemmel
Dr. Rónaszéki Aladár: Hypertonia és a szív
Dr. Blaskovich Erzsébet: Az életvég kardiológiai kérdései
Csonka Mária: Szerkesztőként Dr. Szám István egészségnevelési művéről
Zárszó: *Regius Ottó* egészségügyi minisztériumi szakfőtanácsos, titkár

52. Lindau-i Pszichoterápiás Hetek
2002. április 14–26.
Helyszín: Lindau (Németország)
Elnökök: *Prof. Dr. Peter Bucheim*
Prof. Dr. Manfred Cierpka
Prof. Dr. Verena Kast
A konferencia nyelve: német
Jelentkezési határidő: 2001. december
További információ:
Tel.: +49/89/2916-3855
e-mail: info@lptw.de
www.lptw.de

Meghívó
az **Uzsoki utcai Kórház** következő *tudományos ülésére*
Időpont: *2001. december 12.* (szerda) *14.00 óra*
Az ülés helye: Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest 1145 Uzsoki u. 29., a kórház kultúrterme (faházban)
Program
Dr. Bódi Brigitta, Dr. Pató Éva, Dr. Szalay László: Krónikus ambuláns peritoneális dialízis (CAPD) kezelés helye a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek terápiájában
Dr. Nagy Judit, Dr. Magyary Zsolt, Dr. Szabó Zsuzsanna, Dr. Pató Éva, Dr. Szalay László: Neuroleptikus malignus szindróma
Dr. Pató Éva: A vesebetegek gondozása
Dr. Szalay László: Szövettani vizsgálat jelentősége glomerulonephritisben
Dr. Szőcs Katalin: A homocystein mint kockázati tényező dializált vesebetegeken
Dr. Tóth Andor, Dr. Ferenczy Emőke, Dr. Forneth Béla, Dr. Pató Éva, Dr. Szalay László: Pulmonális manifesztációval járó Hantavírus fertőzés osztályunkon

---

A **37. Európai Kísérletes Sebészeti Kongresszus** (37th Congress of the European Society for Surgical Research) *2002. május 23–25.* Szegeden kerül megrendezésre.
A kongresszussal kapcsolatos tudományos információ a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Módszertani Intézetének titkárságán kapható, a kongresszusi honlapokról a szükséges dokumentáció letölthető.
Hazai résztvevők számára a regisztráció kedvezményes, hallgatóknak – elfogadott elsőszerzős előadásuk esetén – a részvétel ingyenes.
Az összefoglalók beküldési határideje *2002. január 10.*
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet
6701 Szeged Pf. 427.
Tel: (62) 545-103,
Fax: (62) 545-743
E-mail: essr@expsur.szote.u-szeged.hu
Web-site:
www.szote.u-szeged.hu/expsur
Szervezőiroda: C & T Hungary Ltd.
6701 Szeged Pf. 898.
Tel: (62) 431-708, 481-562,
Fax: (62) 431-708
E-mail: congress@congresstravel.hu
Web-site: www.congresstravel.hu

Békés megyében *városi háziorvosi praxis-jog* – területi ellátási kötelezettség, központi ügyelet, szolgálati lakás – kedvező feltételekkel *eladó.* (Foglalkozás-egészségügyi szakellátási lehetőség.)
Érdeklődés: 06-30/219-8184

Eladó TOSHIBA SAL 20A típusú CGR *ultrahangkészülék* (kiegészítő monitorral, 7,5-ös transducerrel stb; képkimerevítő funkciós).
Érdeklődés: 06-30/219-8184

Az Orvosi Hetilap 2001, *142,* 2455. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXVI. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **ajkai Magyar Imre Kórház** mb. kórházigazgatója pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:
– *1 fő belgyógyász szakorvos* (pulmonológiai képesítés előnyt jelent)
– *1 fő belgyógyász szakorvos* (gasztroenterológiai felkészültség előnyt jelent)
– *1 fő aneszteziológia-intenzív terápia szakorvosa*
– *1 fő csecsemő-gyermekgyógyász szakorvos*
– *2 fő radiológiai szakorvos*
– *1 fő gyógyszerész*
A gasztroenterológiai belgyógyász szakorvosi, a csecsemő-gyermekgyógyász szakorvosi és a radiológiai szak-

orvosi állások betöltésére *szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.*
A radiológiai szakorvosi állások betöltésénél előnyt jelent a CT jártasság.
Bérezés: a Kjt. szerint, kivétel: aneszteziológia-intenzív terápia szakorvosi és a gyógyszerész állás, ahol megegyezés szerint.
Lakást a pulmonológiai jellegű belgyógyász, az aneszteziológia-intenzív terápia szakorvosa, a radiológiai szakorvos és a gyógyszerész állás betöltése esetén biztosítunk.
Pályázathoz csatolni kell:
– szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot,
– végzettségről szóló okiratot,
– kamarai tagságról szóló igazolást.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház mb. kórházigazgatójához Ajka, Korányi F. u. 1. 8401 kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

A **Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** igazgató főorvosa (1095 Budapest, Mester utca 45–49.) pályázatot hirdet *egy fő gyermekfogszakorvos* részére, közalkalmazotti jogviszonyban történő gyermekfogászati szakrendelés ellátására.
Munkahely: Budapest, IX. Csengetyű u. 23.
Feltételek:
– kamarai tagság
– orvosi diploma
– fog- és szájbetegségek szakvizsga
– praxis működtetési jog megszerzése (4/2000.(II.25.) EüM. rendelet alapján)
– működtetési jog megszerzésére való jogosultságot igazoló okirat (illetékes MOK igazolása, illetve hatósági bizonyítványa)
– szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
– a fenti okiratok eredeti példányban, vagy azok hiteles másolata
Juttatások és egyéb információk:
– bérezés a Kjt. szerint
– az állás 2002. január 6-tól betölthető
A pályázat benyújtása: *Dr. Kovács József* igazgató főorvos titkárságára

---

A **Nagykátai Szakorvosi Rendelőintézet** igazgató főorvosa pályázatot hirdet a rendelőintézetnél jelenleg üres *reumatológiai szakorvosi* állás betöltésére.
Bérezés: Kjt. szerint
Állás betölthető: azonnal
Pályázat benyújtásának határideje:
1 hónap, Szakorvosi Rendelőintézet 2760 Nagykáta Dózsa György u. 46. címen.
Érdeklődni lehet: 06-29-440-059 telefonon *dr. Ladányi György* igazgató főorvosnál.

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.
Csatolni kell:
– részletes önéletrajz,
– orvosi diploma,
– gyermekorvos szakvizsga
– szakképesítést igazoló okiratok hitelesített másolatát.
Letelepedéshez támogatás biztosított, a központi ügyelet megoldott.
Pályázat elbírálásánál előnyt élvez a készenlét biztosítása érdekében az, aki Szentgál községben kíván letelepedni. Az állás betölthető az elbírálást követően.
Pályázat benyújtásának határideje: Az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 15 nap.
Címe: Szentgál község Polgármestere 8444 Szentgál Fő utca 11.

Lumniczer Sándor Kórház Rendelőintézet (9330 Kapuvár Dr. Lumniczer S. u. 10.) állást hirdet Mátrix rendszerben működő, 4 alapszakmás aktív fekvőbeteg ellátást nyújtó munkahelyre *1-1 fő szakorvos* részére:
– *szülész-nőgyógyász,*
– *belgyógyász,*
– *csecsemő- és gyermekgyógyász.*
Érdeklődés:
dr. Ballagi Farkas igazgató főorvosnál
Tel.: 96/241-222

A **Semmelweis Egyetem, Budapest I. Belgyógyászati Klinika** pályázatot hirdet a Széchenyi-terv keretében támogatott, vérnyomásméréssel kapcsolatos, klinikai vizsgálatban *klinikai kutatóorvosként* való részvételre.
Feladatkör: klinikai vizsgálat tervezése, irányítása. Ph.D. fokozat szerzési lehetőség, kiemelt fizetés.
Feltétel: orvosi diploma
Szakmai önéletrajz *Dr. Tislér András* nevére, az alábbi faxszámra küldhető: 06-1-313-0250

---

1. A **Keszthely Városi Kórház** állást hirdet a *Központi Anaesthesiologiai és Intenzív Betegellátó Osztályára szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés: kiemelt, az állás vállalkozási formában is ellátható, azonnal betölthető, lakás megbeszélés tárgyát képezi.
Érdeklődni: *dr. Szép László* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/2003
2. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Sebészeti Osztályára*
– *sebész,*
– *traumatológus szakorvos vagy*
– *szakvizsga előtt álló* kolléga részére.
Bérezés, lakás megegyezés szerint.
Érdeklődni: *dr. Benedek György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 83/311-060/1200
3. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Gyermekosztályra*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható. Rehabilitációs és fizikoterápiás szakképzésre lehetőség van.
Érdeklődni: *dr. Károlyi György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/1600
4. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Röntgen osztályára*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére.
Bérezés megegyezés szerint.
Lakás megoldható.
Érdeklődni: *dr. Ifi Ferenc* osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 06/83 311-060/2400
A pályázatok benyújtása:
dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos Keszthely Városi Kórház
8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Tel.: 06/83 311-060/1100

Az **ASTRA GENERAL CONSULTING SRL VÁLLALATSZERVEZÉSI TANÁCSADÓ** megbízható és komoly szakmai szolgáltatást nyújtó észak-olaszországi kórházak valamint idősek otthonai számára keres *diplomás* (egyetemi/főiskolai diploma) *ápolókat.* Az olasz kórházak és/vagy idősek otthonai közvetlenül a diplomás ápolókkal kötnek munkaszerződést, a diplomás ápolók kiválasztása magyarországi interjú alapján történik.
Munkafeltételek:
– társadalombiztosítás az olasz hatályos törvények szerint,
– bérezés és juttatás az olasz hatályos, szakágra vonatkozó Nemzeti Kollektív Szerződésben foglaltak szerint,
– szállásbiztosítás, étkezésbiztosítás munkanapokon,
– legalább kétéves, meghosszabbítható szerződés,
– egyéb szolgáltatások (retúr repülőjegy biztosítása, olasz nyelvtanfolyam, Olasz Ápolói Testületi Tagság).
További információ:
ASTRA – Via S. Maria Valle n. 4. – 20123 – Milano (Italia),
Fax: n. 0039-02-86454301,
E-mail: astra@camerota.it

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Emlőrákos halálozás és mammográfiás vizsgálatok száma Magyarországon
Havasi Viktória, Sándor János dr., Kiss István dr., Szűcs Mária dr., Brázay László dr., Ember István dr.

Obes betegek lipidprofiljának és paraoxanáz aktivitásának változása orlistatkezelést követően
Audikovszky Mária dr., Pados Gyula dr., Seres Ildikó dr., Harangi Mariann dr., Fülöp Péter dr., Katona Evelin dr., Winkler Gábor dr., Paragh György dr.

A rheumatoid arthritis genetikai hátteréről egy családfa kapcsán
Nemes Tibor dr., Gyódi Éva dr., Szanyó Ferenc dr., Rajczy Katalin dr., Petrányi Győző dr.

Gastrointestinalis fekély a lumboischialgia differenciáldiagnosztikájában
Schneider Ferenc dr., Böröcz István dr., Lakatos Tamás dr.

Az immunrendszeri apoptosisra ható gyógyszerek
Igaz Péter dr., Műzes Györgyi dr.

Súlyos szívelégtelenség kezelése biventricularis ingerléssel
Merkely Béla dr., Vágó Hajnalka dr., Bartha Elektra dr., Zima Endre dr., Moravcsik Endre dr., Gellér László dr.

Ketoprofen tartalmú gél használatát követően kialakult kontakt ekzema
Preisz Klaudia dr., Temesvári Erzsébet dr., Podányi Beáta dr., Soós Gyöngyvér dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr.

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában
Kocsis Enikő, Forgács Attila dr., Márton Sándor

A traumás aortadissectio (külső és iatrogén traumák)
Mészáros István dr., Mészáros Iván dr.

Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, gyomor, colon és a pancreas betegségeiben
Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Pár Alajos dr., Papp János dr.

Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában
Halmai Vilmos dr., Szász Katalin, Morava Éva dr., Illés Tamás dr.

Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiában
Tomcsányi János dr., Arabadzisz Hrisula dr., Zsoldos András dr., Marosi András dr., Beck Katalin dr.

Cutan lymphomák diagnosztikája
Marschalkó Márta dr.

Genetika májbetegségekben
Pár Alajos dr., Szalay Ferenc dr., Lakatos Péter László dr., Nagy Zsuzsanna dr., Mózsik Gyula dr.

Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata
Horváth Beáta dr., Márton Zsolt dr., Halmosi Róbert dr., Alexy Tamás dr., Szapáry László dr., Vékási Judit dr., Bíró Zsolt dr., Habon Tamás dr., Késmárky Gábor dr., Tóth Kálmán dr.

Multicystás dysplasiás vese: kórlefolyás, az ellenoldali vese növekedésének összehasonlítása a solitaer és a normális vese növekedésével
Kis Éva dr., Verebély Tibor dr., Várkonyi Ildikó dr., Máttyus István dr.

Indigókarmin festékkontraszt módszer alkalmazása nagy felbontóképességű elektronikus endoszkópia során
Szalóki Tibor dr.

Antiarrhythmiás nem szív- és érrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmiák
Fazekas Tamás dr., Liszkai Gizella dr.

Akut toxikológiai eseteink klinikánk 10 éves beteganyagában
Kovács Tibor dr., Páll Dénes dr., Abafalvi Zsuzsa dr., Karányi Zsolt dr., Wórum Ferenc dr., Mátyus János dr., Kárpáti István dr., Balla József dr., Újhelyi László dr., Kakuk György dr.

Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése
Lázár György dr., Ormándi Katalin dr., Hajnal Papp Rozália dr., Zöllei István dr., Szentpáli Károly dr., Paszt Attila dr., Kallai Árpád dr., Balogh Ádám dr.

Hepatitisvirusok és hepatocarcinogenesis
Kiss András dr., Lotz Gábor dr., Kaposi Novák Pál dr., Schaff Zsuzsa dr.

Súlyos hereditaer V. faktor-hiányos beteg esetének ismertetése
Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr., Magyarosy Edina dr., Szabó Teréz dr., Ajzner Éva 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 választóddik 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 teratogén 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 trimeszterében 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

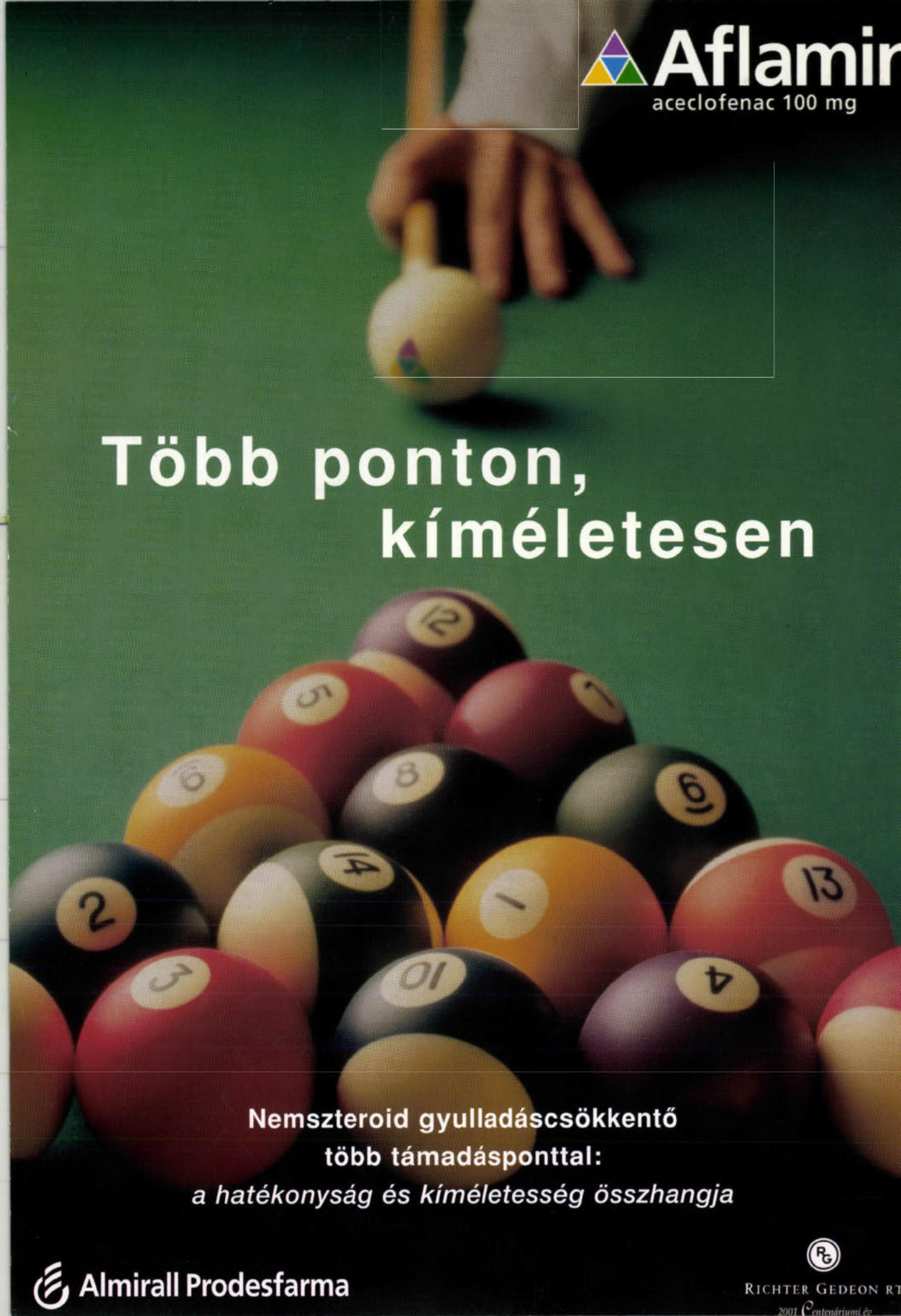
Gonzalez I, Carmna L, Diaz-Gonzalez F, et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils.
J Rheumatol 1996; 23: 723-9.

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,


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

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 50. szám 2001. december 16.

490 Ft

Emlőrákos halálozás és mammográfiás vizsgálatok száma Magyarországon 2773

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Obes betegek lipidprofiljának és paraoxonáz aktivitásának változása orlistatkezelést követően 2779

GENETIKAI TANULMÁNYOK

A rheumatoid arthritis genetikai hátteréről egy családfa kapcsán 2785

KAZUISZTIKA

Gastrointestinalis fekély a lumboischialgia differenciáldiagnosztikájában 2791

HORUS

Dabasi Dr. Halász Géza emlékérem 2795

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A nyeregorr plastikus műtevéséről 2797

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2801

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2814

BESZÁMOLÓK 2815

KÖNYVISMERTETÉSEK 2818

HÍREK 2822



ELMÉLETI TOMB KÖZOS KÖNYVTÁRA 1088 Budapest, Nagyvárad tér 4.

MEDICINA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 142 (2001) 50 • 2769–2824 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Albrecht Mária

Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.
A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

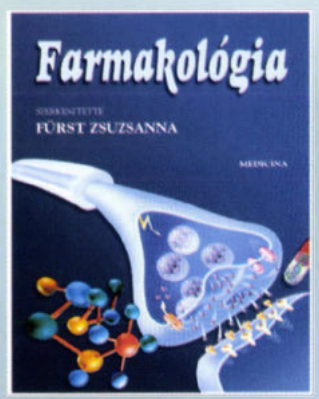
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 1054 oldal *Bolti ár:* 9500 Ft



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 50. szám – 2001. december 16.



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. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), 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 50. szám – 2001. december 16.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 16., 2001. Volume 142. No. 50.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Emlőrákos halálozás és mammográfiás vizsgálatok száma Magyarországon
Havasi Viktória, Sándor János dr., Kiss István dr., Szűcs Mária dr., Brázay László dr., Ember István dr. 2773

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Obes betegek lipidprofiljának és paraoxonáz aktivitásának változása orlistatkezelést követően
Audikovszky Mária dr., Pados Gyula dr., Seres Ildikó dr., Harangi Mariann dr., Fülöp Péter dr., Katona Evelin dr., Winkler Gábor dr., Paragh György dr. 2779

GENETIKAI TANULMÁNYOK

A rheumatoid arthritis genetikai hátteréről egy családfa kapcsán
Nemes Tibor dr., Gyódi Éva dr., Szanyó Ferenc dr., Rajczy Katalin dr., Petrányi Győző dr. 2785

KAZUISZTIKA

Gastrointestinalis fekély a lumboischialgia differenciáldiagnosztikájában
Schneider Ferenc dr., Böröcz István dr., Lakatos Tamás dr. 2791

HORUS

Dabasi Dr. Halász Géza emlékérem
Vértes László dr. 2795

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A nyeregorr plastikus műtevéséről
Török Béla dr.
Kommentár: Szabó Iván dr. 2797

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2801

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2814

BESZÁMOLÓK 2815

KÖNYVISMERTETÉSEK 2818

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2821

HÍREK 2822

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2822

Mortality of breast cancer and frequency of mammography in Hungary
Havasi, V., Sándor, J., Kiss, I., Szűcs, M., Brázay, L., Ember, I. 2773

ORIGINAL ARTICLES

Changes in lipid profile and paraoxonase activity in obes patients as a result of orlistat treatment
Audikovszky, M., Pados, Gy., Seres, I., Harangi, M., Fülöp, P., Katona, E., Winkler, G., Paragh, Gy. 2779

GENETIC STUDIES

Genetic background of rheumatoid arthritis in connection with a family tree
Nemes, T., Gyódi, É., Szanyó, F., Rajczy, K., Petrányi, Gy. 2785

CASE REPORTS

The role of gastrointesinal ulcer in the differential diagnosis of low back pain
Schneider, F., Böröcz, I., Lakatos, T. 2791

HORUS

Dabasi Halász Géza M.D. commemorative medal
Vértes, L. 2795

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY

About plastic surgery of saddle nose
Török, L.
Commentary: Szabó, I. 2797

FROM THE LITERATURE 2801

LETTERS TO THE EDITOR 2814

CONGRESS REPORTS 2815

BOOK REVIEWS 2818

DRUG NEWS 2821

NEWS 2822

RICHTER GEDEON RT.
FOGAMZÁSGÁTLÓ TERMÉKCSALÁD



ÚJ KÉSZÍTMÉNYEK

21+7 FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTÁK

TRI-REGOL 21+7®
- *a sokszínű tabletta*

RIGEVIDON 21+7®
- *tabletta minden napra*

SÜRGŐSSÉGI TABLETTÁK ÚJ KÉPVISELŐJE

RIGESOFT®
- *Segítség Olyankor iS*

HARMADIK GENERÁCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK

REGULON®
- *dezogesztrel tartalmú filmtabletta*

NOVYNETTE®
- *alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta*

SPECIALITÁSOK

TRI-REGOL®
- *háromfázisú, levonorgesztrel tartalmú drazsé*

ANTEOVIN®
- *ösztrogén domináns, fázikus tabletta*

RIGEVIDON®
- *az egész világon bevált kombináció*

CONTINUIN®
- *POP (Progestin Only Pill)*

SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

FERTILAN®
- *„vészhelyzetben" 72 órán belül*

„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 formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajzolt ábrák, táblázatok, grafinkonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tiff, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A 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 kérjük.

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:

„Bevezetés", „Célkitűzés", „Módszer", „Eredmények" és *„Következtetések"* lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. 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.

Klinikaformakológiai vizsgálatok esetén a kézirathoz csatolni kell 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 (1800 karakter) 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 ábécésorrendben 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.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer" fejezetben szerepelhet. 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.

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

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.

Emlőrákos halálozás és mammográfiás vizsgálatok száma Magyarországon

Havasi Viktória[1], Sándor János dr.[1], Kiss István dr.[1], Szűcs Mária dr.[2], Brázay László dr.[2] és Ember István dr.[1]

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Humán Közegészségtani Intézet (igazgató: Ember István dr.)[1]

Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Tolna Megyei Intézete (igazgató: Brázay László dr.)[2]

Magyarország az emlőrákos halálozás alapján a kedvezőtlenebb helyzetű országok közé tartozik Európában, bár az utolsó néhány évben már nem növekedett a mortalitás. Az emlőrák kontrolljában a primer prevenció lehetőségei erősen korlátozottak, de a fejlődő kezelési protokollok javuló túlélés elérését teszik lehetővé, elsősorban a korai stádiumok esetén. A korai diagnózist részben az időben orvoshoz forduló betegek, részben a diagnosztikus vizsgálatokat jól indikáló ellátók, illetve a tünetmentes nők szűrővizsgálatainak szervezettsége tudja biztosítani. Az utóbbi két elem területi különbségeinek monitorozására alkalmas indikátor a mammográfiás vizsgálatok alkalmazásának gyakorisága, aminek leírása volt az elemzésük célja. Az alapadatokat a járóbeteg-szakellátás teljesítményelszámolási adatai jelentették, melyek a natív emlőfelvételek kódjait tartalmazták. Az elemzett időszak 1998. július 1. – 2000. április 30. volt. A vizsgálat területi egységei a megyék és Budapest voltak. Korcsoportonkénti relatív vizsgálati gyakoriságot és kor szerint standardizált relatív vizsgálati gyakoriságot használták a teljesítmények leírásához. A korcsoportos vizsgálati gyakoriság országosan a 40–49, 50–59, 60–69 és 70–74 éves korosztályokban 17, 21, 11 és 4% volt. Az országon belül nagyságrendnyi különbségek voltak a megfigyelt szélsőértékek között. A kor szerint standardizált relatív vizsgálati gyakoriság meghaladta az országos átlagot Tolna (2,52), Borsod-Abaúj-Zemplén (1,48), Zala (1,41), Baranya (1,33) Csongrád (1,27) megyében és Budapesten (1,35). Az eredmények felhívják a figyelmet az ország általában rossz helyzete mellett a nagy területi különbségekre illetve arra, hogy vannak olyan ellátók, akik viszonylag sikeresen oldják meg már ma is az emlőrák korai felismerésével kapcsolatos problémákat. Az ő tapasztalataik értékelése és hasznosítása biztosan javítaná a kedvezőbb népegészségügyi helyzet elérését célzó programokat.

Kulcsszavak: emlőrák, mammográfia, vizsgálati gyakoriság, területi egyenlőtlenségek

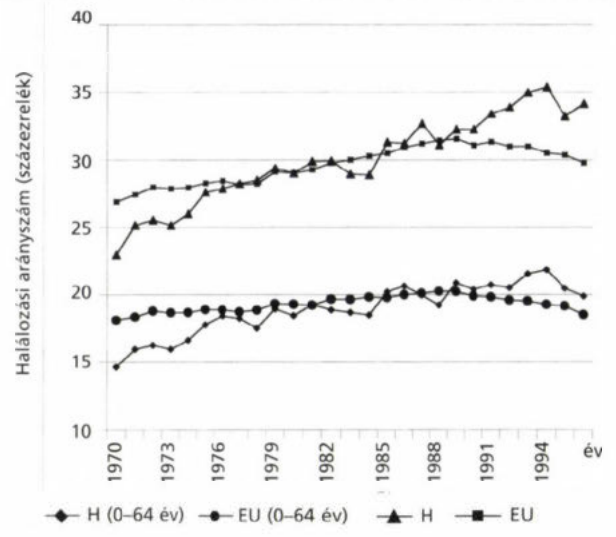
Mortality of breast cancer and frequency of mammograpy in Hungary. The Hungarian breast cancer mortality is above the European average. Because of the lack of effective primary prevention, the control has to be based on the improving results of treatment which is much more successful in the case of early detected cancers. Beyond the patients collaboration and the application of the recommended diagnostic protocols, the population based screening programs have high importance in achieving earlier diagnosis. This study aimed to describe the regional differences of mammography's application as an indicator of diagnostic and screening performance. The records of the outpatient services' reports containing the code for native X-ray examination of the breast were analysed in the period of 01/07/1998 to 30/04/2000. The age specific and the age standardised relative frequencies of mammographical examination were determined for the Hungarian counties and Budapest. The observed age specific frequency of mammography for the whole country was 17, 21, 11 and 4% for the age group of 40-49, 50-59, 60-69 and 70–74 years, respectively. The lowest observed values were 10 times smaller than the highest ones in every studied age group. The age standardised relative frequency of mammographical examination was higher than the national average in Tolna (2.52), Borsod-Abaúj-Zemplén (1.48), Zala (1.41), Baranya (1.33), and Csongrád (1.27) counties and in Budapest (1.35). The described data demonstrates that the Hungarian practice of mammography is far from acceptable considering the frequency of application. On the other hand, it was also explored that serious geographical differences exist within the country. It seems that there are providers that can achieve relative successes in diagnosing the breast cancers in as early stage as it is possible. The evaluation and utilisation of the experiences of these providers could increase the efficacy of interventions organised to improve the Hungarian epidemiological status of breast cancer.

Key words: breast cancer, mammography, frequency of investigation, geographical inequalities

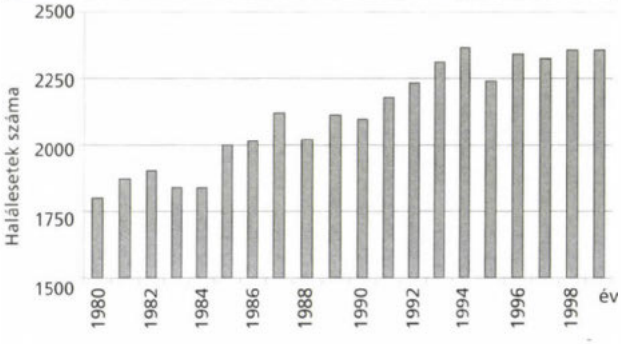
A mai magyarországi epidemiológiai helyzet – hasonlóan egy sor más népbetegséghez – az emlő daganatai szempontjából is kedvezőtlen. A 70-es évek elején az Európai Unió országainak akkori adataihoz képest még alacsonyabbak voltak a hazai statisztikák. Ez a helyzet folyamatosan romlott, és a különbség a 80-as évek kezdetekor már eltűnt. A 90-es évek elejére az EU országainak korábbi erőfeszítéseinek nyomán megkezdődött a mortalitás azóta is tartó csökenése *(1. ábra)*. Magyarországon a 90-es évek közepéig még tartott a halálozás emelkedése, azóta stagnálás észlelhető az évenkénti halálesetek számában (24) *(2. ábra)*.

Az országon belüli halálozási adatok közül kiemelkedik Budapest, egyébként másfélszeres tartományon belül variálódnak a megyei halálozási arányszámok (13) *(1. táblázat)*.

Az epidemiológiai helyzet megváltoztatásához célszerű lenne a daganatok kifejlődését megelőzni, azaz elkerülni azokat a hatásokat, melyek elősegítik az emlőrák kialakulását. De az ismert rizikófaktorokkal csak nem egészen felét tudjuk leírni az etio-



1. ábra: Az európai népességre standardizált emlőrákos halálozás Magyarországon (H), illetve az Európai Unió (EU) országaiban a 64 év alatti korosztályban (0–64 év) és a teljes populációban, százezrelékben kifejezve.



2. ábra: Emlőrákos halálesetek száma Magyarországon

1. táblázat: Az emlőrák nyers halálozási arányszámai Magyarország egyes megyéiben illetve Budapesten 1990–1999 között időszakban

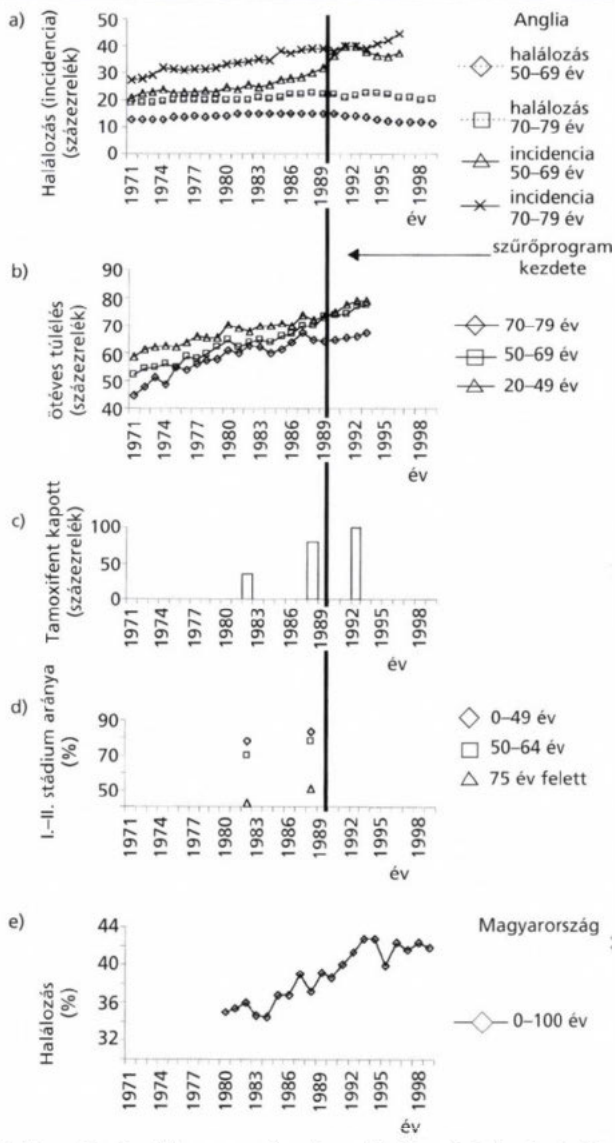
Megye	Halálozási arány (százezrelék)
Budapest	60,55
Baranya	43,50
Bács-Kiskun	31,10
Békés	41,01
Borsod-Abaúj-Zemplén	40,53
Csongrád	46,35
Fejér	38,54
Győr-Moson-Sopron	40,15
Hajdú-Bihar	37,34
Heves	43,03
Jász-Nagykun-Szolnok	44,95
Komárom-Esztergom	36,29
Nógrád	40,24
Pest	37,49
Somogy	36,17
Szabolcs-Szatmár-Bereg	30,21
Tolna	43,22
Vas	41,63
Veszprém	36,92
Zala	32,80

lógiai háttérnek (9). Ezek között legfontosabbak az élettartam alatti ösztrogénexpozíció nagysága, táplálkozási faktorok, környezeti fizikai-kémiai hatások és a genetikai praedispositio. Jól ismert továbbá, hogy a jólét különböző indikátoraival szoros korrelációt mutat az emlőrák-incidencia *(2. táblázat)*. Mivel nincs ismert domináns rizikófaktora az emlőráknak, egyes expozíciók kerülésével nem csökkenthető lényegesen az emlőrák kialakulásának kockázata. Vannak gyakorlatilag nem befolyásolható expozíciók is (életkor, genetikai hajlam) valamint olyan rizikófaktorok, melyek befolyásolása inkább csak elvben lehetséges [például a zsírbevitelt az összenergiabevitel 20%-a alá kellene csökkenteni, hogy érzékelni lehessen a kockázatcsökkenést (12)]. Így a primer prevenciós beavatkozások – legyenek bármennyire fontosak is – egyelőre kevéssé teszik lehetővé, hogy jelentősen befolyásoljuk általuk az epidemiológiai helyzetet (20).

2. táblázat: Az emlőrák rizikófaktorai

Magas életkor
Nulliparitás
Késői első szülés
Korai menarche
Késői menopausa
Szoptatás tartama
Menstruációk tartama
Nagyobb tömegű emlő
Ikerterhesség
Postmenopausalis ösztrogénszubsztitúció
In utero ösztrogénexpozíció
Zsíroldékony környezeti toxikus anyagok
Ionizáló sugárzás
Elektromágneses terek
Alkoholfogyasztás
Dohányzás
Élelmi rostok hiánya
Alacsony A-, C-vitamin- és szelénbevitel
Telített zsírok túlzott bevitele
Elhízás
Korábbi emlő- vagy egyéb malignus tumor
Fibrocystás mastopathia proliferációval
Genetikai praedispositio
Magasabb társadalmi status

A kifejlődött emlőrák nem tartozik a legkedvezőtlenebb prognózisú daganatok közé, és kezelésekre is viszonylag érzékeny. Az utóbbi két évtizedben folyamatosan és lényegesen javultak a túlélési mutatók *(3.b ábra)*. Ez a meghatározója egyes országokban az emelkedő incidencia melletti mortalitáscsökkenésnek *(3.a ábra)* (8, 14, 18, 19). A kezelés egyik alapvető eleme például, az adjuváns terápia jelentősen javította a betegek túlélését: a tamoxifen alkalmazása nyirokcsomót érintő folyamatoknál a tízéves túlélést 10–11%-kal, nyirokcsomót nem involváló daganatoknál 5–6%-kal százalékkal növelte meg *(3.c ábra)* (10). Másfelől, a 80-as években, még a szűrési programok indulása előtt, megfigyelhető volt – többek között Angliában – a felismert emlődaganatok korai stádiumok felé való eltolódása *(3.d ábra)*. Ez részben a nők (akik a tünetek jelentkezésekor időben fordultak orvoshoz), részben az orvosok javuló éberségének, azaz a kivizsgálás javuló hatékonysá-



3. ábra: Az Angliában megfigyelt emlőrákos incidencia, halálozási (a) és ötéves túlélési adatok (b); valamint az 50 év feletti, tamoxifennel kezelt betegek (c) és az I-II. stádiumban felfedezett emlőrákok arányának (d), illetve a magyarországi halálozási adatok (0–100 év) időtrendjei (e)

gának volt köszönhető. (Míg Angliában a 80-as évek első felében a daganatok 70%-a volt korai, azaz 1–2. stádiumú, addig az évtized második felében ez az arány 78%-ra emelkedett.) Ennek megfelelően a 80-as években Angliában elért jelentős túlélési javulásnak több, mint 50%-a volt magyarázható a korábbi stádiumok felé való eltolódással, míg a stádiumspecifikus túlélési statisztikák alig javultak (21).

A kezelési protokollok fejlődése és a javuló diagnosztikus hatékonyság viszonylag gyors javulás elérését teszik lehetővé. Természetesen a szűrővizsgálatok is képesek jelentősen javítani a halálozást, de ehhez magas átszűrtség és 6–11 év latencia kell. (például 70%-os átszűrtség 29%-os halálozáscsökkenést eredményez) (6, 16, 17, 23).

Mind a tünetmentes nők szűrővizsgálatának, mind a tünetek miatt jelentkező nők diagnosztikájának alapeleme a mammográfiás vizsgálat. Ezért az emlőrákkontroll szempontjából oly fontos korai felismerés hatékonyságának egyik indikátora lehet a mammográfiás vizsgálatok alkalmazásának gyakorisága. Vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy meghatározzuk a magyarországi mammográfiás vizsgálati gyakoriságot és leírjuk az országon belüli eltéréseket, ezáltal adatokat nyerjünk a mammográfiás vizsgálatok alkalmazásában rejlő hazai tartalékok meghatározásához.

Módszerek

Az elvégzett mammográfiás vizsgálatok számát az Egészségügyi Minisztérium Gyógyító Ellátás Információs Központja (GYÓGYINFOK) bocsátotta a vizsgálat rendelkezésére. A járóbeteg-szakellátás teljesítményelszámolása során keletkezett rekordokból leválogatták a natív, ferde emlőfelvételek (31930 kód), a natív, cranio-caudalis emlőfelvételek (31931 kód) és a natív, lateralis emlőfelvételek (31932 kód) számát. A rekordok tartalmazták a vizsgáltak nemét, születési évét, lakóhelyének megyéjét és egy – az ismételt vizsgálatok kiszűrését lehetővé tevő – személyi azonosító kódot (mely nem azonos a TAJ-számmal, és általa csak a GYÓGYINFOK képes egyes személyek azonosítására).

Magyarország megyéi és Budapest jelentették az elemzés területi egységét. A tanulmányozott időszak 1998. július 1-től 2000. április 30-ig terjedt. A kezdő dátum megegyezik a járóbeteg-szakellátás teljesítményelszámolásának kezdetével. A záró dátumot pedig az adatkéréskor hozzáférhető adatok határozták meg.

Az így nyert vizsgálati adatok közül kizártuk azokat, melyeket – a nyilvántartás szerint – férfiakon végeztek el és melyeknél nem szerepelt TAJ-szám vagy születési év a jelentésben. Az ismételt vizsgálatokat szintén kizártuk a feldolgozásból.

A feldolgozáshoz szükséges ötéves korcsoportonkénti népességi adatokat a demográfiai évkönyvek szolgáltatták.

Kor szerint standardizált relatív vizsgálati gyakoriságokat állítottunk elő a megyék és Budapest jellemzésére. Az egyes t területek női lakosságának a korcsoportjában a lélekszám N_{at}, a mammográfiás vizsgálatok száma M_{at}, ennek megfelelően a korcsoportos vizsgálati gyakoriság adott területen:

$$F_{at} = M_{at}/N_{at}$$

Az ország egészében a korcsoportos vizsgálati gyakoriság:

$$F_a = \Sigma_t M_{at}/\Sigma_t N_{at}$$

Egyes területeken az országos megfigyelés alapján várható korcsoportos vizsgálatszám:

$$E_{at} = N_{at} \times F_{at}$$

A relatív korcsoportos vizsgálati gyakoriság adott területen így:

$$A_{at} = M_{at}/E_{at}$$

A standardizált relatív vizsgálati gyakoriság ennek megfelelően:

$$S_t = \Sigma_a M_{at}/\Sigma_a E_{at}$$

Ez a korcsoportos vizsgálati gyakoriságokat integráló adat fejezi ki, hogy a vizsgált területen a népesség demográfiai összetételétől függetlenül az országos viszonyokhoz képest hányszor magasabb vagy alacsonyabb a mammo-

gráfiás vizsgálatok alkalmazásának gyakorisága. A vizsgált területek eredményei közötti eltérések értékelését az adatok 95%-os megbízhatósági tartományainak megadásával tettük lehetővé.

Eredmények

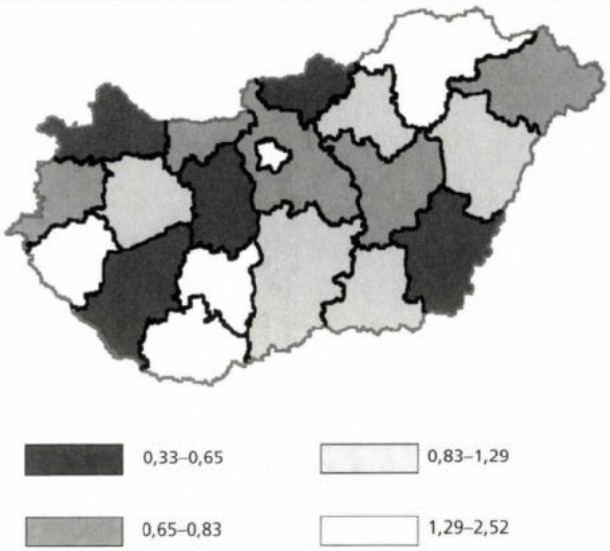
A vizsgálati időszakban jelentett mammográfiás vizsgálatok száma 435 104 volt. Az alkalmazott esetdefiníciónak megfelelő esetek száma 372 289-nek adódott. A jelentések 14%-át kellett férfi nem, hiányzó TAJ-szám, vagy ismétlés miatt kizárni. Az egyes megyékre és Budapestre vonatkozó adatokat a *3. táblázat* részletezi. A legkevesebb és a legtöbb jelentést Budapesten (6%) illetve Győr-Moson-Sopron megyében (34%) kellett kizárni.

3. táblázat: A bejelentett mammográfiás vizsgálatok és a tanulmány esetdefiníciójának megfelelő, feldolgozható esetek száma (esetszám az eredeti jelentések százalékában)

Megye	Jelentések száma	Feldolgozott esetszám	(%)
Budapest	122 924	115 985	(94)
Baranya	25 704	20 870	(81)
Bács-Kiskun	24 641	17 976	(73)
Békés	11 062	9 254	(84)
Borsod-Abaúj-Zemplén	16 812	13 156	(78)
Csongrád	20 229	16 260	(80)
Fejér	8 721	7 445	(85)
Győr-Moson-Sopron	12 507	8 218	(66)
Hajdú-Bihar	18 762	16 144	(86)
Heves	14 339	12 087	(84)
Jász-Nagykun-Szolnok	14 708	12 893	(88)
Komárom-Esztergom	9 582	7 804	(81)
Nógrád	5 563	4 668	(84)
Pest	35 991	29 893	(83)
Somogy	7 939	6 504	(82)
Szabolcs-Szatmár-Bereg	17 777	14 604	(82)
Tolna	24 549	20 519	(84)
Vas	9 038	8 065	(89)
Veszprém	15 166	13 038	(86)
Zala	19 090	16 906	(89)
Összesen	435 104	372 289	(86)

A 40–49 éves korcsoportos vizsgálati gyakoriság 17% volt. (A nők 17%-a esett át mammográfiás vizsgálaton a vizsgálat 22 hónapja alatt.) Az egyes területek relatív vizsgálati gyakorisága széles tartományon belül variálódott *(4. táblázat)*. A legalacsonyabb értéket Békés megye (A = 0,34), a legmagasabbat Tolna megye (A = 3,12) mutatta. Az 50–59 éves korcsoportban 21% volt a vizsgálati gyakoriság. Itt is nagyságrendnyi különbség volt a szélsőértékek között (Békés megye A = 0,30, Tolna megye A = 2,62). A 60–69 éves nők vizsgálati gyakorisága már csak 11% volt. A szélső értékeket itt is Békés (A = 0,32) és Tolna megye (A = 2,63) mutatta. 70–74 éves nők között a vizsgálati gyakoriság mindösszesen 4% volt. A legmagasabb értéket itt is Tolna megyében figyeltük meg (A = 2,38), a legalacsonyabb értéket Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében láttuk (A = 0,43).

A megyék kor szerint standardizált relatív vizsgálati gyakorisága is jelentős, közel nagyságrendnyi különbséget mutatott. (S_{Tolna} = 2,52 és $S_{Békés}$ = 0,33). Tolna megye jelentősen kiemelkedett az egyes területeken megfigyelt adatok *(4. ábra)* közül, de a második legnagyobb relatív vizsgálati gyakoriságot mutató megyében (Borsod-Abaúj-Zemplén: S = 1,48) is közel ötszörös volt ez az adat a Békés megyében regisztrálthoz képest. Az országos átlaghoz képest 3 további megyében (S_{Zala} = 1,41; $S_{Baranya}$ = 1,33; $S_{Csongrád}$ = 1,27) valamint Budapesten (S = 1,35) voltak magasabbak a megfigyelt értékek.



4. ábra: Standardizált relatív mammográfiás vizsgálati gyakoriság

Megbeszélés

Az emlőrák népegészségügyi súlya ma már Magyarországon is jelentős, naponta 6–7 halálesetet regisztrálunk. Sajnos a primer prevenciós módszerek hatékonysága nem teszi lehetővé a daganat kialakulásának megelőzését. A kontrollra lehetőséget az teremt, hogy a kifejlődött tumorok kezelése során elérhető eredmények viszont folyamatosan javulnak. Ennek jelentős részben az az oka, hogy egyre több daganat kerül felismerésre korai, még jól kezelhető stádiumban. Ennek köszönhetően egy sor országban sikerült már emelkedő incidencia mellett is elérni a halálozás csökkenését. Azaz, vannak alkalmazható modellek. Ezek magyarországi adaptációja még várat magára. A késlekedés miatt nálunk későn sikerült csak elérni a halálozási szint stagnálását. Csökkenés pedig egyáltalán nem tapasztalható egyelőre, ami a lehetőségek kihasználatlanságával magyarázható *(3.e ábra)*.

Az ország rendkívül heterogén képet mutat a mammográfiás vizsgálatok alkalmazásának gyakorisága szempontjából. Az adatok alapján felmerül, hogy komoly eltérések vannak a korai diagnosztika (tehát a tünetek miatti orvoshoz-fordulást és a je-

4. táblázat: A vizsgálati területeken megfigyelt korcsoportos és kor szerint standardizált relatív vizsgálati (mammográfiás) gyakoriság az országos átlaghoz viszonyítva 1998. július1. – 200. április 30. között (95%-os megbízhatósági tartomány)

Megye	Korcsoportos relatív vizsgálati gyakoriság				Kor szerint standardizált vizsgálati gyakoriság
	40–49 év	50–59 év	60–69 év	70–74 év	
Bács-Kiskun	0,86 (0,83; 0,88)	0,89 (0,87; 0,92)	0,81 (0,78; 0,85)	0,89 (0,82; 0,97)	0,85 (0,84; 0,86)
Baranya	1,17 (1,14; 1,20)	1,45 (1,42; 1,49)	1,87 (1,82; 1,93)	1,09 (0,99; 1,18)	1,33 (1,32; 1,35)
Borsod-Abaúj-Zemplén	1,40 (1,37; 1,44)	1,05 (1,02; 1,07)	0,96 (0,92; 1,00)	1,03 (0,94; 1,12)	1,48 (1,46; 1,50)
Békés	0,34 (0,33; 0,36)	0,30 (0,29; 0,31)	0,32 (0,30; 0,33)	0,47 (0,42; 0,52)	0,33 (0,33; 0,34)
Budapest	1,25 (1,24; 1,27)	1,32 (1,31; 1,33)	1,58 (1,56; 1,61)	1,69 (1,63; 1,74)	1,35 (1,35; 1,36)
Csongrád	1,19 (1,16; 1,22)	1,03 (1,01; 1,06)	0,89 (0,85; 0,93)	1,01 (0,93; 1,10)	1,27 (1,25; 1,29)
Fejér	0,51 (0,50; 0,53)	0,46 (0,44; 0,47)	0,47 (0,44; 0,49)	0,52 (0,45; 0,59)	0,50 (0,49; 0,51)
Gyor-Moson-Sopron	0,52 (0,50; 0,54)	0,47 (0,45; 0,49)	0,39 (0,36; 0,41)	0,45 (0,39; 0,51)	0,49 (0,48; 0,50)
Hajdú-Bihar	0,66 (0,64; 0,67)	1,08 (1,05; 1,10)	1,25 (1,21; 1,29)	0,91 (0,83; 0,99)	0,86 (0,85; 0,88)
Heves	1,05 (1,02; 1,08)	1,00 (0,97; 1,03)	0,69 (0,65; 0,72)	0,64 (0,56; 0,71)	0,94 (0,93; 0,96)
Jász-Nagykun-Szolnok	0,97 (0,94; 0,99)	0,83 (0,80; 0,85)	0,76 (0,73; 0,80)	0,70 (0,62; 0,77)	0,81 (0,80; 0,83)
Komárom-Esztergom	0,68 (0,66; 0,71)	0,65 (0,63; 0,68)	0,63 (0,59; 0,67)	0,75 (0,65; 0,84)	0,69 (0,68; 0,71)
Nógrád	0,57 (0,55; 0,60)	0,51 (0,49; 0,54)	0,42 (0,39; 0,45)	0,56 (0,47; 0,65)	0,57 (0,55; 0,58)
Pest	0,81 (0,80; 0,83)	0,72 (0,71; 0,74)	0,61 (0,59; 0,63)	0,72 (0,67; 0,77)	0,75 (0,74; 0,76)
Somogy	0,54 (0,52; 0,56)	0,49 (0,47; 0,51)	0,40 (0,37; 0,42)	0,46 (0,39; 0,52)	0,51 (0,50; 0,52)
Szabolcs-Szatmár-Bereg	0,77 (0,75; 0,79)	0,65 (0,63; 0,67)	0,41 (0,39; 0,43)	0,43 (0,38; 0,49)	0,68 (0,67; 0,69)
Tolna	3,12 (3,06; 3,18)	2,62 (2,57; 2,67)	2,63 (2,54; 2,71)	2,38 (2,20; 2,55)	2,52 (2,49; 2,55)
Vas	0,70 (0,67; 0,73)	1,00 (0,96; 1,03)	0,91 (0,87; 0,96)	0,42 (0,34; 0,49)	0,77 (0,76; 0,79)
Veszprém	0,93 (0,91; 0,96)	0,84 (0,82; 0,87)	0,80 (0,77; 0,84)	0,91 (0,81; 1,00)	0,92 (0,90; 0,93)
Zala	1,47 (1,43; 1,51)	1,66 (1,62; 1,70)	1,73 (1,67; 1,79)	0,72 (0,64; 0,81)	1,41 (1,39; 1,43)

lentkező betegek vizsgálatát illetően) és a tünetmentes populáció szűrése területén is.

Elemzésünkben nem tudtunk különbséget tenni a szűrő és klinikai mammográfiás vizsgálatok között, de ha minden vizsgálat szűrést jelentett volna, akkor is elfogadhatatlanul alacsony lenne az átszűrtségi szint. Az 50–59 éves és a 60–69 éves korosztályokban 21%, illetve 11%.

A megyék teljesítményei közül messze kiemelkednek Tolna adatai. Az itt felhalmozódott tapasztalatok értékelése és hasznosítása minden bizonnyal segítené más területeken is a populációs szintű szűrővizsgálatok kiépítését illetve hatékonyságnövelését. Ugyanakkor a Tolna megyében elért eredmények sem tekinthetők kielégítőnek, hiszen a legnagyobb mammográfiás vizsgálati gyakoriságot mutató csoport, az 50–59 éves populáció is csak 55%-os adatot mutatott a vizsgált 22 hónap alatt.

A szűrések megszervezésének anomáliájára utalhat az, hogy a 40–49 éves korosztályban megfigyelt vizsgálati gyakoriság megközelíti az 50–59 éves korosztály adatait. Mivel ebben a korosztályban a szűrés nem minden szakmai szervezet által ajánlott *(5. táblázat)*, felmerül, hogy egyes korosztályok ellátatlansága és más csoportok indokolatlan vizsgálata egyszerre van jelen. A jelenség további elemzésére vizsgálatunk nem adott lehetőséget, de jól ismert, hogy magas incidenciájú, fejlett országban egy 40 éves nő 10 éven belüli esélye emlőrák kialakulására (11) illetve emlőrákos halálozásra 1,58% és 0,4% (25). Ebben a korosztályban az élettartam-nyereség 2,5 nap/szűrt nő, amire a költséghatékonyság-hányados 5-ször rosszabb az 50–59 évesek szűréséhez képest (2).

A megyei halálozási adatok egyelőre nem mutatnak fordított korrelációt a mammográfiás vizsgálati gyakorisággal. Ez részben az alacsony átszűrtséggel, részben pedig azzal magyarázható, hogy a szűrővizsgálatok után általában 5–10 éves latenciával jelentkeznek az előnyök mortalitási szinten. Ezzel együtt elmondható, hogy (a korai emlőrákdiagnosztika alapját jelentő) jól kiépített és hatékonyan működtetett mammográfiás hálózat nem működik Magyarországon, ami komoly népegészségügyi károkat okoz.

5. táblázat: Ajánlások, állásfoglalások a 40–49 éves korosztály emlőrák-szűrésével kapcsolatban

American Cancer Society (2001)
Állásfoglalása szerint a 40–49 éves korban végzett rendszeres mammográfiás szűrés klinikai emlővizsgálattal vagy anélkül csökkenti 10–12 év elteltével a halálozás kockázatát, de ennek a nyereségnek egy része az 50 év feletti életkorban kivitelezett vizsgálatok eredménye (4)

American College of Radiology (2001)
Évenkénti vizsgálatot ajánl, melyet úgy indokol, hogy így korábbi stádiumban fedezhető fel a tumorok egy része, mint a ritkább vagy később kezdett protokolloknál (5)

American Academy of Family Physicians (2001)
Mindenkinek konzultációt ajánl a mammográfia előnyeiről és hátrányairól (a vizsgálat automatikus rendelését csak 50 év felett ajánlja 1–2 évenként) (3)

US Task Force on Preventive Clinical Services (1996)
Állásfoglalása szerint nincs elég bizonyíték arra, hogy hatékony a 40–49 éves korosztály mammográfiás szűrése (22)

National Cancer Institute (2001)
1–2 évente mammográfiát és klinikai emlővizsgálatot ajánl, ami 17%-kal csökkenti az emlőrákos halálozás valószínűségét (15)

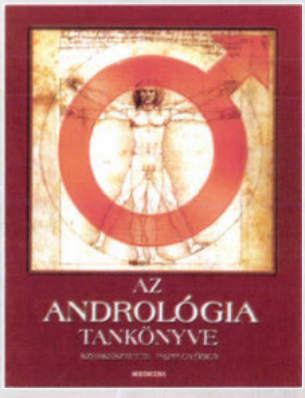
Canadian Task Force on Periodic Health Examination (1994)
Nem ajánlja a rendszeres szűrővizsgálatot ebben a korcsoportban (7)

51/1997 NM rendelet
45–65 éves kor között 2 évente mammográfiás vizsgálatot ír elő (1)

IRODALOM: 1. 51/1997. (XII.18.) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról. Népjóléti Közlöny, 1998, *1*, 118-121. – 2. *ACP Journal Club:* Extending screening mammography to include younger women minimally increased life expectancy with large increase in cost. 1998, *128*, 79. – 3. *American Academy of Family Physicians:* http://www.aafp.org – 4. *American Cancer Society:* http://cancernet.nci.nih.gov – 5. *American College of Radiology:* http://acr.gov – 6. *Beral, V., Hermon, C., Reeves, G. és mtsa:* Sudden fall in breast cancer death rates in England and Wales. Lancet, 1995, *345*, 1642-1643. – 7. Canadian Task Force on Periodic Health Examination: Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa, Canadian Communication Group, 1994. – 8. *Coleman, M.:* Trends in breast cancer incidence, survival, and mortality. Lancet, 2000, *356*, 590-591. – 9. *Döbrössy, L.:* Szervezett szűrés az onkológiában. Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató. Egészségügyi Minisztérium, 2000. – 10. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group:* Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet, 1998, *351*, 1451-1467. – 11. *Feuer, E. J., Wun, L. M., Boring, C. C. és mtsai:* The lifetime risk of developing breast cancer. Journal of National Cancer Intitute, 1993, *85*, 892-897. – 12. *Kelsey, J. L., Gammon, M. D.:* Epidemiology of breast cancer. Epidemiological Reviews, 1990, *12*, 228-240. – 13. *Központi Statisztikai Hivatal:* Demográfiai évkönyv, 1990-1999. – 14. *Micheli, A., Gatta, G., Verdecchia, A.:* Studying survival of cancer patients in different populations: its potential and role. Tumori, 1997, *83*, 3-8. – 15. *National Cancer Institute:* http://cancer.gov – 16. *Nyström, L., Rutquist, L. E., Wall, S. és mtsai:* Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet, 1993, *341*, 974-978. – 17. *Peto, R., Boreham, J., Clarke, M. és mtsai:* UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. Lancet, 2000, *355*, 1822. – 18. *Quinn, M., Allen, E.:* Changes of incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introducing of screenin. BMJ, 1994, *311*, 1391-1395. – 19. *Quinn, M. J., Martinez-Garcia, C., Berrino, F.:* Variations of survival from breast cancer in Europe by age and country, 1978-1989. European journal of Cancer, 1998, *34* (Suppl 14), 2204-2211. – 20. *Sándor, J., Kiss, I., Ember, I.:* Emlőrák: epidemiológiai rizikófaktorok. Orvosképzés, 1995, *4*, 240-246. – 21. *Stockton, D., Davies, T., Day, N. és mtsa:* Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in East Anglia: earlier diagnosis or better treatment. BMJ, 1997, *314*, 472-475. – 22. *US Preventive Services Task Force:* Guide to Clinical preventive services. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996. – 23. *Wang, H., Karesen, R., Hervik, A. és mtsa:* Mammography screening in Norway: results from the first screening round in four counties and cost-effectiveness of a modeled nationwide screening. Cancer Causes and Control, 2001, *12*, 39-45. – 24. *WHO Regional Office for Europe:* Health for All Database. 2000. – 25. *Woloshin, S., Schwartz, L. M.:* How can we help people make sense of medical data? Effective Clinical Practice, 1999, *2*, 176-183.

(Sándor János dr., *Pécs*, Szigeti út 12. 7643
e-mail: janos@pubhealth.pote.hu)

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

Obes betegek lipidprofiljának és paraoxonáz aktivitásának változása orlistatkezelést követően

Audikovszky Mária dr.[1], Pados Gyula dr.[1], Seres Ildikó dr.[2], Harangi Mariann dr.[2], Fülöp Péter dr.[2], Katona Evelin dr.[2], Winkler Gábor dr.[3] és Paragh György dr.[2]

Fővárosi Szent Imre Kórház IV. sz. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Pados Gyula dr.)[1]
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Anyagcsere Tanszék (tanszékvezető: Paragh György dr.)[2]
Szent János Kórház II. sz. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Winkler Gábor dr.)[3]

A szerzők 33 centrumból 257 beteget vontak be egy diéta és orlistat hatását felmérő 6 hónapos vizsgálatba. A vizsgálat célja volt a kezelés hatásának lemérése az antropometriai és lipidparaméterekre, valamint 25 betegre kiterjesztve a paraoxonázaktivitásra. A vizsgálatból 44 beteg vált ki diétatartási nehézségek és 3 mellékhatás (flatus with discharge) miatt. A betegek testtömege 100,8 ± 18,9-ről 91,3 ± 18,6 kg-ra, 9,5 kg-mal, BMI átlaga 36,1 ± 5,6-ról 32,5 ± 5,2 kg/m^2-re, haskörfogatuk 119,1 ± 20-ról 108,3 ± 15,1 cm-re, 10,8 cm-rel szignifikánsan csökkent. A vércukorszint 5,7-ről 5,4-re, a koleszterinszint 5,9-ről 5,5-re, a trigliceridszint 2,4-ről 2,1 mmol/l-re, a vérnyomás 136,6/86,9-ről 129,9/81,6 Hgmm-re szignifikánsan csökkent, a HDL-C szint nem változott. A szérum paraoxonáz aktivitása szignifikánsan nőtt (143 ± 49 vs 166 ± 43 U/l), az egységnyi HDL-re vonatkoztatott aktivitással együtt (110 ± 24 vs 121 ± 29), $p < 0,05$) a kontroll diétázó csoporthoz képest is. Az orlistat tehát antioxidáns irányban is hatott.

Kulcsszavak: elhízás, dyslipoproteinaemia, paraoxonáz, orlistat

Changes in lipid profile and paraoxonase activity in obes patients as a result of orlistat treatment. 257 patients from 33 centres were involed in a six-month study, the aim of which was to assess the effect of orlistat together with a diet. The authors examined how the treatment effected the antropometrical and lipid parameters, extending the study to the aspect of paraoxonase activity in case of 25 patients. 44 patients dropped out during the study period due to the lack of sufficient diet compliance, whereas 3 patients had to stop the therapy because of the adverse event of flatus with discharge. On the average, the body mass of the patients decreased from 100,8 ± 18,9 to 91,3 ± 18,6 kg, i.e. by 9,5 kgs, while their BMI was reduced from 36,1 ± 5,6 to 32,5 ± 5,2 kg/m^2 and the cirumference of the waist changing from 119,1 ± 20 to 108,3 ± 15,1 cm, i.e. by 10,8 cms. The blood sugar level significantly decresead from 5,7 to 5,4, while the cholesterol concentration significantly dropped from 5,9 to 5,5, the triglicerid level being reduced from 2,4 to 2,1 mmol/l and blood pressure falling significantly from 136,6/86,9 to 129,9/81,6. All the above changes showed a significant decrease. However, the HDL-cholesterol level did not change. The serum paraoxonase activity significantly increased (143 ± 49 vs 166 ± 43 UL) along with the standardised values for HDL (PON/HDL), even compared to the control diet group. From the above results it may be concluded that orlistat tends to have an antioxidant effect.

Key words: obesity, dyslipoproteinaemia, paraoxonase, orlistat

Az elhízás az egyik leggyakoribb népegészségügyi probléma, és jelentős szerepet játszik a különböző megbetegedések létrejöttében. Genetikai, endokrin tényezők, a fizikai aktivitás hiánya mind hozzájárul kialakulásához. Az obesitas krónikus megbetegedésként a fejlett országok lakosságának mintegy egyharmadát érinti, és társul hozzá a morbiditás és mortalitás növekedése is (7, 14). A cardiovascularis megbetegedéseknek, diabetes mellitusnak, vastagbéldaganatoknak és az epekövességnek az elhízás független rizikófaktora (2). A háziorvosi gyakorlatban a leggyakrabban észlelt krónikus elváltozás. Az Amerikai Egyesült Államokban 1990-ben 45,8 milliárd dollárra becsülték az obesitashoz kapcsolódó betegségek következtében történő egészségügyi kiadást, amely az Amerikai Egyesült Államok egészségügyi kiadásának 6,8%-át jelenti, és ez a költség évente nő és arányos növekedést mutat a body mass index növekedésével (4, 21).

Az előzőekben említett cardiovascularis betegségek gyakoriságában elsősorban a lipidprofil kedvezőtlen megváltozásán keresztül fejti ki az obesitas

a hatását. Több irodalmi tanulmány felhívja a figyelmet arra, hogy az elhízással párhuzamosan a HDL-szint csökkenése figyelhető meg. A HDL a védő lipoproteinfrakció, amely az LDL-nek és azok oxidált származékainak atherogenesist kiváltó hatását képes csökkenteni. Ezt a hatását részben a reverz koleszterintranszport révén, részben antioxidáns hatása által fejti ki a HDL. Ezért az antioxidáns hatásért elsősorban a HDL-hez kötött enzim, a paraoxonáz a felelős (12, 13). A korábbi irodalmi adatokból ismert az is, hogy obesitasban az oxidatív stressz nő, és ezért különösen fontos minden olyan tényező, amely antioxidáns hatást fejt ki, és így képes csökkenteni a fokozott oxidatív stressz által kiváltott kedvezőtlen biológiai hatásokat.

Számos tanulmány bizonyította, hogy a mérsékelt testtömegcsökkenés a vérnyomás, az inzulinrezisztencia és a lipidprofil atherogenitásának csökkenését eredményezi. Korábbi tanulmányok azt sugallják, hogy 5–10%-os testtömegcsökkenés jelentősen javítja az obes betegek egészségi állapotát (9, 12, 13). Egy 1996-ban Skóciában kiadott ajánlás is csak mérsékelt testtömegcsökkentést javasol és annak a megtartását ahelyett, hogy az ideális testtömeg elérését hangsúlyozná (5). Az élethosszig tartó megbetegedés, az obesitas tartós kezelést igényel, mely magában foglalja a nem gyógyszeres kezelést, így például a diétát, a fizikai aktivitást és életmód-változtatást. A nagyfokú zsiradékfelvétel az obesitas egyik oka (18, 20). Tartós testtömegcsökkenést nagyon nehéz elérni csak diétával. A legtöbb betegnél röviddel a testtömegcsökkenés után ismételt súlygyarapodás figyelhető meg (3, 8). A diétás és az életmódbeli kezelést gyógyszeres kezeléssel kiegészítve tartósabb súlycsökkenés érhető el (10).

Mivel a zsíroknak jelentős szerepe van az obesitas kialakulásában, önként adódik, hogy a zsírbevitel csökkentésén keresztül próbáljunk tartós testtömegcsökkenést elérni. Az orlistat a gastrointestinalis lipáz enzim gátlásán keresztül hoz létre testtömegcsökkenést. Napi 3 × 120 mg dózisban alkalmazva 30%-kal csökkenti a zsírok felszívódását a tápcsatornából. A zsírok bevitelének csökkenése befolyással lehet a testtömegcsökkenésen kívül a szérumlipidszintekre és azok összetételére. Mivel a testtömegcsökkenés is kedvezően befolyásolja a szérumlipidszinteket, elemeztük, hogy a testtömegcsökkenésen kívül a zsírok felszívódását gátló orlistat hogyan hat a vérzsírszintekre. Az atherogenesis gátlásában igen jelentős szerepet játszik a HDL, ezért tanulmányoztuk, hogy a lipidprofilon belül hogyan változik a HDL és a HDL antioxidáns hatásáért felelős enzim, a paraoxonáz aktivitása orlistatkezelést követően.

Betegek és módszerek

A vizsgálat célja a diéta és orlistat hatásának felmérése volt 6 hónapon át a testtömegre, az antropometriai és különböző laboratóriumi mérésekkel regisztrálható paraméterekre, valamint a gyógyszer toleranciájának, biztonságának megítélése. Beválasztási kritérium volt a 18–65 év közötti életkor és a 27–43 kg/m^2 közötti testtömegindex, valamint legalább 1 metabolikus társrizikófaktor jelenléte. Kizárási ok volt centrális hatású fogyasztószer szedése, inzulinnal kezelt diabetes mellitus, 150 µmol/l feletti kreatininérték, a vizsgálatot megelőző 3 hónapban lezajlott akut myocardialis infarctus, súlyos cardialis decompensatio, máj-, vesebetegség, cholestasis, csontrendszeri betegségek, krónikus alkoholizmus, terhesség, szoptatás. A beválasztás előtt és a vizsgálati időszakban a dohányzási szokás drasztikus megváltozása is kizáró kritérium volt.

A vizsgálatba bevont betegek diétás kezelés mellett napi 3 × 120 mg orlistat (Xenical® Roche) kezelésben részesültek. A beválasztásra került betegek 1 hónapig az energiaszükségletnek megfelelő, a gyógyszeres kezelés kezdetétől az energiaszükségletnél 500 kcal-val kevesebb, általában nőknél 1200, férfiaknál 1500 kcal tartalmú zsírszegény étrendet kaptak. Az energiafelvétel bármilyen testtömeg esetén sem haladhatta meg nőknél az 1500, férfiaknál a 2000 kcal-t. A kezelés megkezdése előtt, a kezelést követő 3 és 6 hónap múlva részletes vizsgálaton vettek részt, mely magában foglalta a fizikális vizsgálatot, testtömeg, testmagasság (BMI), haskörfogat, vérnyomás mérését, valamint koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, szérumglukóz, húgysav, kreatinin, urea, GOT, CK, LDH, gamma-GT, GPT, bilirubin, összprotein, albumin, alkalikus foszfatáz és 25 betegnél az apoA$_1$, apoB, Lp/a és paraoxonáz meghatározását. Ezen kívül a kezelés megkezdését követően minden hónapban ellenőriztük a betegek testtömegét, haskörfogatát, kiszámítottuk BMI-jét. A vérvétel minimum 12 órás éhezést követően reggel éhgyomorra történt.

A vizsgálatba az ország különböző beloszályainak anyagcsereprofillal kapcsolatos ambulanciáiról, valamint túlnyomórészt családorvosok által kezelt túlsúlyos és elhízott betegekből 257 beteget, 81 férfit, 176 nőt vontunk be 33 centrumból („országos vizsgálat"). A 33 centrum közül kettőben, a Debreceni I. Sz. Belgyógyászati Klinikán és a Fővárosi Szent Imre Kórház IV. Sz. Belosztályán kiegészítő (paraoxonáz, apoA$_1$, apoB és Lp/a) vizsgálatok is történtek, ennek a 27 betegnek s a hozzájuk sorolt 26 kontroll diétázó betegnek az adatait külön is értékeltük („kiterjesztett vizsgálat"). A két vizsgálat protokollja, beválasztási, kizárási kritériumai, a kezelés menete, a vizsgált paraméterek – a „kiterjesztett vizsgálat" plusz paraméterei és kontrollcsoportja kivételével – azonosak voltak.

A szérumkoleszterin és -triglicerid szintet Boehringer Mannheim enzim kittel, a HDL-koleszterint foszfor-volframát-magnézium kicsapásos módszerrel határoztuk meg. Az LDL-Ch értékét a Friedewald-formula alapján számítottuk ki (4,5 mmol/l szérumtriglicerid-szint alatt). A „kiterjesztett" vizsgálatban egyéb laboratóriumi meghatározások is történtek. Az apolipoproteinek mérése immunnefelometriás módszerrel történt (Orion Diagnostica kit). A szérum paraoxonáz aktivitás mérésekor paraoxont (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma) alkalmaztunk szubsztrátként, amely a szérumban levő paraoxonáz enzim hatására 4-nitrofenollá alakul át, abszorpciónövekedést okozva 412 nm-en. Méréskor 50 µl szérumhoz 1 ml Tris/HCl puffert (100 mmol/l, pH: 8,0) adtunk, mely 2 mmol/l $CaCl_2$-t és 5,5 mmol/l paraoxont tartalmazott. A 4-nitrofenol keletkezését 412 nm-en, 25 °C-on követtük Hewlett-Packard 8453 UV-Visible spektrofotométerrel. Az enzimaktivitás számítása a moláris extinkciós koefficiens (17100 $M^{-1}cm^{-1}$) segítségével történt. NaCl jelenlétében az enzim aktív helyének konformációs állapota megváltozik, amely a paraoxon könnyebb kötődését és gyorsabb átalakulását eredményezi (1).

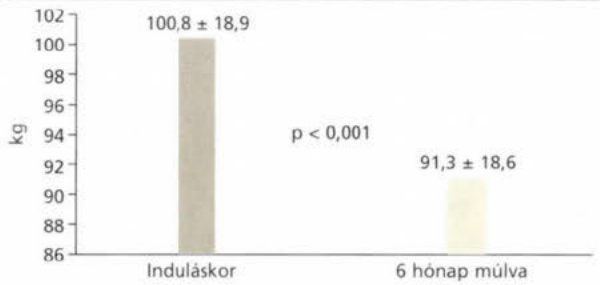
Statisztikai módszerek. A statisztikai analízishez a PC SAS rendszert (6.12 verzió) használtuk (SAS Institute, Cary NC

275313 USA), leíró statisztikát alkalmaztunk a vizsgált paraméterekre (átlag ± SD), míg a paraméterek időbeli változását ANOVA-teszttel, illetve kétmintás t-próbával vizsgáltuk. A $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. Az egyes paraméterek között korrelációszámítást végeztünk.

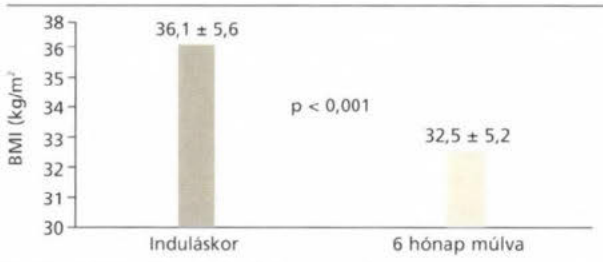
Eredmények

Az „országos vizsgálatban" 210 beteg adatait értékeltük. Az antropometriai és metabolikus paraméterek változásait mutatja az *1., 2., 3.* és a *4. ábra*. Látható, hogy 6 hónap alatt a testtömeg 9,5 kg-mal, a BMI 3,6 kg/m^2-rel, a haskörfogat 10,8 cm-rel, a vércukor-, a koleszterin- és a trigliceridszint is szignifikánsan csökkent, a HDL-koleszterin-szint nem változott. A systolés vérnyomásértékek átlaga 139,6 ± 16,4 Hgmm-ről 129,9 ± 12,5 Hgmm-re, a dyastolés vérnyomás 86,9 ± 10,1 Hgmm-ről 81,6 ± 6,8 Hgmm-re szintén szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$).

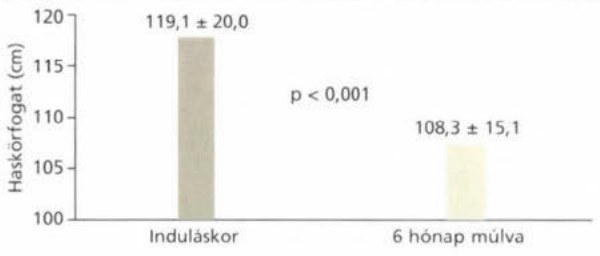
A „kiterjesztett vizsgálatban" a 25 betegben (18 férfi, 7 nő) a 6 hónapig tartó napi 3 × 120 mg orlistatkezelés szignifikáns testtömegcsökkenést (98,5 ± 10 kg-ról 91,7 ± 11 kg-ra; 7,07%), haskörfogat-csökkenést (5,11 ± 1,07%) és BMI-csökkenést (-2,48 ± 1,68%) eredményezett, mely jelentősen meghaladta a kontrollcsoportban elért eredményeket *(5.ábra)*.



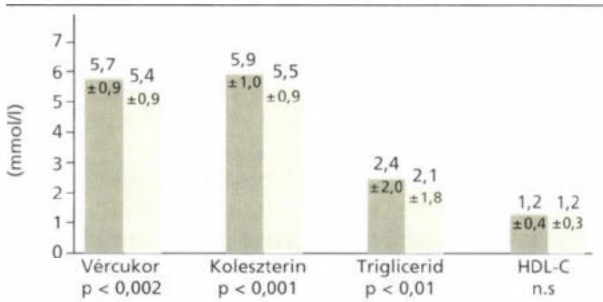
1. ábra: Testtömegváltozás hathónapos orlistatkezelés után



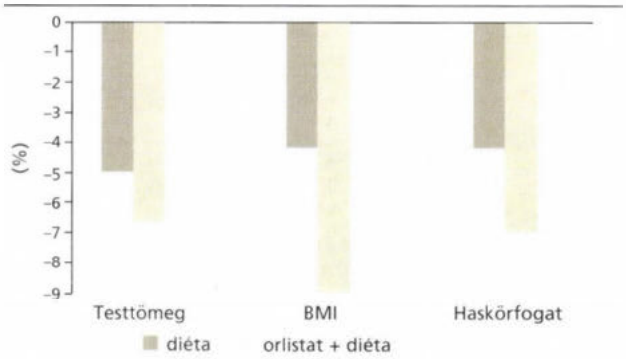
2. ábra: BMI-változás hathónapos orlistatkezelés után



3. ábra: Haskörfogat változás hathónapos orlistatkezelés után

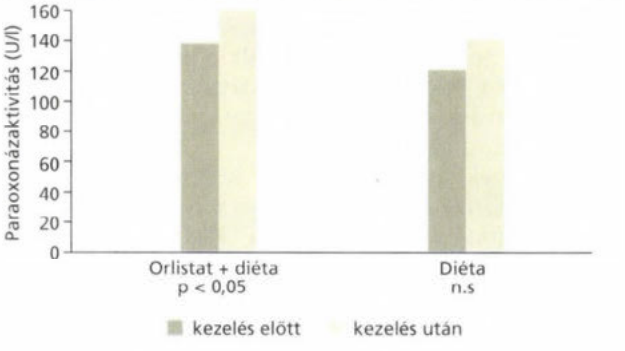


4. ábra: Laboratóriumi paraméterek változása hathónapos orlistatkezelés után



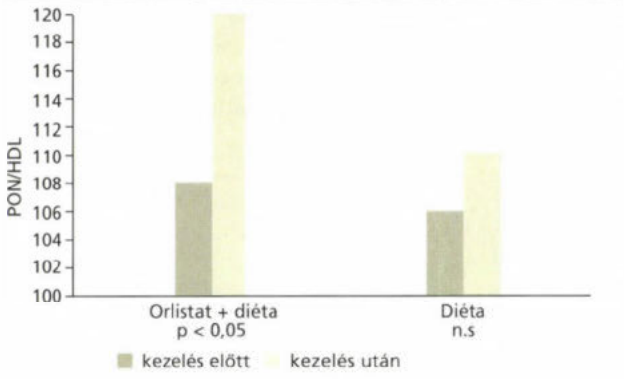
5. ábra: Antropometriai paraméterek változásainak összehasonlítása a (diétázó) kontroll és az orlistattal kezelt csoportban

Az orlistatot szedő betegek lipidszintjeinek változásai a következők voltak (n = 25). A szérumkoleszterin (6,03 ± 1,21 vs. 5,81 ± 1,47 mmol/l), triglicerid (2,2 ± 1,65 vs. 1,72 ± 0,95 mmol/l), LDL-C (3,71 ± 1,05 vs. 3,51 ± 1,39 mmol/l), apoA$_1$ (1,49 ± 0,22 vs. 1,42 ± 0,18 G/l) szintje nem szignifikáns csökkenést, míg a HDL-C- (1,27 ± 0,38 vs. 1,41 ± 0,38 mmol/l) szint nem szignifikáns növekedést mutatott, az apoB100- (1,15 ± 0,35 vs. 1,16 ± 0,36 g/l) szint nem változott a kezelést követően. A szérum paraoxonáz (PON) aktivitása az orlistatkezelést követően szignifikánsan nőtt (143 ± 49 vs. 166 ± 43 U/l) ($p < 0,05$), a kontrollcsoporttal szemben is *(6. ábra)*. Mivel a kezelés hatására a HDL-C koncentrációja kismértékben emelkedett ebben a 25 betegben (1,29–1,40),



6. ábra: Paraoxonázaktivitás változásai az orlistattal kezelt és a kontrollcsoportban

felvetődött annak a lehetősége, hogy a PON-emelkedés hátterében elsősorban a HDL-szint emelkedése volt, ezért megvizsgáltuk az egységnyi HDL-re vonatkoztatott paraoxonázaktivitást, a PON/HDL arányt. Azt találtuk, hogy a PON/HDL arány (110 ± 24 vs. 121 ± 29) is szignifikánsan nagyobb a kezelést követően ($p < 0,05$), míg a csak diétázó csoportban nem *(7. ábra)*.



7. ábra: Az egységnyi HDL-re jutó paraoxonázaktivitás változása az orlistattal kezelt és a kontrollcsoportban

Az „országos vizsgálatba" belépő 257 betegből 210 fejezte be a 6 hónapos vizsgálatot, ezen belül a „kiterjesztett vizsgálatba" belépő 27 betegből 25. Az egész beteganyagból 3 esett ki az orlistattal és zsíros étkezéssel összefüggésbe hozható, alig tolerálható panaszok, hasmenés, flatus with discharge jelenség miatt. A többi 42 beteg a rossz compliance miatt, elsősorban saját döntésük következtében vált ki a vizsgálatból, az első hónapban csak 2, majd számuk a vizsgálat végéig fokozatosan 42-re emelkedett.

A mellékhatásokat illetően a betegek által feljegyzett gastrointestinalis mellékhatásokat összegezve leggyakrabban zsíros-olajos széklet, hasmenés, flatulentia, sürgős székelési inger, flatussal távozó széklet fordultak elő különböző gyakorisággal. Nem számolt be mellékhatásról a betegek 43,6%-a, valamint még 12,8%-a gyakorlatilag mellékhatásmentes volt, kivéve 1–1 durva diétahiba – túlzsíros étkezés – eseteit. A kezeltek 37,7%-a enyhe, tolerálható mellékhatásokat említett, az arány a vizsgálat 6 hónapjára 12,4%-ra csökkent. Három beteg (1,2%), nem tolerálható flatus with discharge jelenség miatt kivált a vizsgálatból. A vizsgáltak 4,7%-a szigorú zsírszegény diéta mellett is folyamatosan mellékhatásokat észlelt, de a vizsgálatban maradt.

A betegek együttműködési készsége jó volt, a gyógyszerkihagyási napok átlaga egynél kisebb volt minden hónapban. A betegek 36,1%-a szedett a vizsgálat kezdetén 3 × 1 és 63,9%-a 2 × 1 tablettát. A vizsgálat végére a betegek egy részénél tovább lehetett csökkenteni a dózist, korlátozva csak a zsírt tartalmazó főétkezések idejére, így a betegeknek csak 27,9%-a szedett napi 3 kapszulát, a többiek (72,1%) pedig napi 2 kapszulát.

Megbeszélés

Az elhízás gyógyszeres kezelésében fél évszázadon át az amfetaminszármazékok voltak előtérben, de központi idegrendszeri izgató, valamint hozzászokást okozó hatásaik miatt nagy részüket kivonták a forgalomból. A 90-es években a fenfluraminszármazékokkal (dexfenfluramin, Isolipan) elért eredmények reménytkeltőek voltak, de elszórtan előforduló valvulopathiát okozó mellékhatásaik miatt szintén kikerültek a terápiás fegyvertárból.

1997 óta a noradrenalin és serotonin újrafelvételét gátló sibutramin és a nem centrálisan ható szelektív lipázinhibitor, az orlistat került forgalomba. Azóta diéta mellett alkalmazva mindkét szerrel hasonló mértékű testtömegcsökkenést és az elért testtömeg fenntartását, a lipidparaméterek kedvező változásait sikerült jó néhány vizsgálatban igazolni. Jelen vizsgálatunkat orlistáttal végeztük.

Korábbi tanulmányok igazolták azt, hogy az orlistatkezelés a testtömegcsökkentésen kívül azt is segíti, hogy ez tartós legyen. Ennek eredményeként megfigyelhető a különböző rizikótényezőkre gyakorolt kedvező hatása. Ezen rizikótényezők közül is nagy jelentőségűek a lipidelváltozások. Mivel az orlistat fő hatását a tápcsatornában a lipáz aktivitásának gátlásán keresztül fejti ki, és így gátolja a zsírok egy részének tápcsatornából történő felszívódását, különösen érdekes az, hogy a lipidekre kifejtett hatása a testtömegcsökkentő hatáson kívül ezen direkt zsírfelszívódásra gyakorolt hatással kifejezettebb-e.

Davidson és mtsai vizsgálatuk során azt találták, hogy a tartós orlistatkezelés az egy év alatt elért 8,7 kg-os testtömegcsökkentés után szignifikánsan csökkentette az összkoleszterin-, LDL-koleszterin-szintet (6). Hasonló eredményről számolt be egyéves kezelést követően *Lindgarde* (11). Ezen kívül azt találta, hogy a testtömeg 5,9%-kal csökkent a kezelt csoportban. *Sjöström és mtsai* egyéves kezelés után azt találták, hogy a 10,2%-os testtömegcsökkenés mellett a koleszterin-, LDL-koleszterin-szint is csökkent a kontrollcsoporthoz képest (19). *Reaven és mtsai* metabolikus X-szindrómában szenvedő egyéneknél alkalmazott egyéves orlistatkezelés során kimutatták, hogy a trigliceridszint szignifikánsan csökkent és a HDL-koleszterin-szint szignifikánsan nőtt, míg a nem X-szindrómás egyénekben nem szignifikánsan változott (16).

A 33 centrumra kiterjesztett országos vizsgálatunkban 210 beteg adatai azt mutatták, hogy fél év után a testsúly 9,5 kg-mal, a haskörfogat 10,8 cm-rel, a BMI 3,6 kg/m^2-rel, a kísérő hypercholesterinaemia és hypertrigliceridaemia, a vércukorszint és a vérnyomás is szignifikánsan csökkent.

Több mint 13 000 betegen korábban csak diétával végzett hosszú távú fogyókúrák tapasztalatai szerint a rossz compliance miatt a jelen vizsgálatunkban elért és megtartott fél év alatti közel 10 kg-os fogyást átlagban meg sem lehet közelíteni, sőt az esetek mintegy 70%-ában visszahízás következett be. A 9,5 kg-os fogyás, ami az orvosi elvárásokban is ideális

eredmény, a szoros kontroll és az orlistat hatására következett be. Diétázó kontrollcsoport csak a „kiterjesztett", 25 fős csoporthoz állt rendelkezésre. Az antropometriai paraméterekben szignifikáns különbség mutatkozott az orlistattal, illetve a csak diétával kezelt csoportok között.

Az atherosclerosis szempontjából különösen nagy jelentősége van az oxidált LDL-nek, mely a scavenger receptoron történő felvétel során fokozza a subintimalis térben a habos sejtek képződését és elősegíti az érelmeszesedést. Minden olyan tényező, mely gátolja az LDL oxidációját, késleltetheti az atherogenesis folyamatát. A lipoproteinfrakciók közül a HDL-hez kötött enzimeknek és fehérjéknek van antioxidáns hatása. Ezek közül a legkifejezettebb antioxidáns hatással a paraoxonáz rendelkezik. Korábbi irodalmi adatot nem találtunk arra vonatkozóan, hogy az orlistatkezelés hogyan változtatta a paraoxonáz aktivitását. Jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az orlistatkezelést követően a szérum paraoxonáz aktivitása nőtt. Felvetődött az a kérdés, hogy a paraoxonáz aktivitásának változása mennyiben magyarázható a HDL mennyiségi növekedésével, ezért megvizsgáltuk az egységnyi HDL-re jutó paraoxonáz aktivitást (PON/HDL), és azt találtuk, hogy az is szignifikánsan nőtt. Ez arra utal, hogy az enzimaktivitás változásában a HDL mennyiségi változásán kívül a HDL minőségi megváltozása is szerepet játszhat, és ezt az orlistatkezelés elősegíti. A testtömegcsökkentő hatásán kívül észlelt kedvező lipidhatása és az antioxidáns enzimre gyakorolt kedvező hatása miatt az orlistatkezelés az obes betegek cardiovascularis rizikócsökkenésében jelentős szerepet játszhat.

IRODALOM: 1. *Abbott, C. A., Mackness, M. I., Kumar, S. és mtsai:* Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1995, *15,* 1812-1818. – 2. *Bray, G.:* Pathophysiology of obesity. Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, 488S-494S. – 3. *Bray, G. A., Popkin, B. M.:* Dietary fat intake does affect obesity. Am. J. Clin. Nutr., 1998, *68,* 1157-1173. 4. *Colditz, G. A.:* The economic costs of obesity. Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, 503S-507S. – 5. *Dattilo, A. M., Kris-Etherton, P. M.:* Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr., 1992, *56,* 320-328. – 6. *Davidson, M. H., Hauptman, J., DiGirolamo, M. és mtsai:* Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA, 1999, *281,* 235-242. – 7. *Flegal, K. M., Carrol, M. D., Kuczmarski, R. J. és mtsai:* Overweight and obesity in the United States prevalence and trends, 1960-1994. Int. J. Obes., 1998, *22,* 38-47. – 8. *Golay, A., Bobbioni, E.:* The role of dietary fat in obesity. Int. J. Obes., 1997, *21,* 2S-11S. – 9. *Goldstein, D. J.:* Benefficial health effects of modest weight loss. Int. J. Obes., 1992, *16,* 397-415. – 10. *Kramer, F. M., Jeffery, R. W., Forster, J. L. és mtsai:* Long-term follow-up of behavioural treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. Int. J. Obes., 1989, *13,* 123-136. – 11. *Lindgarde, F.:* The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. J. Intern.. Med. 2000, *248,* 245-254. – 12. *Mackness, M. I., Abbott, C. A., Arrol, S. és mtsai:* The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. Biochem. J., 1993, *294,* 829-835. – 13. *Mackness, M. I., Durrington, P. N.:* HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. Atherosclerosis, 1995, *115,* 243-253. 14. *Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J. és mtsai:* Body weight and mortality among women. N. Engl. J. Med., 1995, *333,* 677-685. – 15. National Task Force on the Prevetion and Treatment of Obesity. Long term pharmacotherapy in the management of obesity. JAMA, 1996, *276,* 1907-1915. – 16. *Reaven, G., Segal, K., Hauptman, J. és mtsai:* Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. Am. J. Cardiol. 2001, *87,* 827-831. – 17. *Sarlio-Lähteenkova, S., Rissanen, A., Kaprio, J.:* A descriptive study of weight loss maintenance: 6 and 15 year follow-up of initially overweight adults. Int. J. Obes., 2000, *24,* 116-125. – 18. *SIGN. Obesity in Scotland:* integrating prevention with weight management. A National Clinical Guideline recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pilot edition, 1996, – 19. *Sjostrom, L., Rissanen, A., Andersen, T.:* European Multicentre Orlistat Study Group: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Ter. Arkh., 2000, *72,* 50-54. – 20. *Williamson, D. F., Pamuk, E., Thus, M., Flanders, D. és mtsai:* Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking US white women age 40-64 years. Am. J. Epidemol., 1995, *141,* 1128-1141. – 21. *Wolf, A. M., Coldizt, G. A.:* Social and economic effects of body weight in the United States. Am. J. Clin. Nutr., 1996, *64,* 466-496.

(Audikovszky Mária dr., *Budapest,* Tétényi út 12–16. 1115)

„A penicillint senki sem találhatta fel, mert végtelen idők előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította... Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát, csupán felhívtam rá az emberek figyelmét és nevet adtam neki."

Alexander Fleming

OPEL DANUBIA

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Az Opel Danubia 7 éves javítási tapasztalata alapján a következő ajánlatot nyújtja az Opel tulajdonosok részére:

- olajcsere 6 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés a szervizben
- revízión kívül felhasznált alkatrész és munkadíj árából 5% kedvezmény.

Ajánlatunk 2001. december 31-ig érvényes.
Ajánlatunkról részletes felvilágosítást kaphat a raktár és a szerviz telefonszámán.

A RENDSZERES SZERVIZELÉS NÖVELI GÉPKOCSIJA ÉRTÉKÁLLÓSÁGÁT.

Vevőszolgálati tel.:	310-0203, 310-2868
Raktár tel.:	310-2871
Szalon tel.:	310-0010, 310-1099
Fax:	310-2880
Használttelep tel.:	310-2915

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Nyitva tartás:
Vevőszolgálat: H-Cs: 7-18 P: 7-15.30
Szerviz és raktár: H-Cs: 7.30-16.30 P: 7.30-15.30
Szalon: H-P: 8-18 Sz: 9-13

A 2-es típusú diabetes sokoldalú terápiája[1]

- javítja a túlélést
- csökkenti a szövődmények kialakulásának veszélyét
- hatékonyan csökkenti a hyperglykaemiát
- csökkenti a koleszterin-szintet
- segíti a testsúlycsökkenést
- kedvező hatású a vérnyomásra



Merckformin 850
az etalon

a 100 tablettás kiszerelésre
100% közgyógy

1. U.K.P.D.S. Group. The Lancet, 1998, 352: 854-65.
2. Diéta után.
3. A 2. típusú diabetes által indukált rizikófaktorok (hyperglycaemia, testsúlynövekedés, hyperinsulinaemia). Kérjük, olvassa el az alkalmazási előiratot!

Merck Kft. Pharma Divízió,
1117 Budapest, Budafoki út 209.
Telefon: 06 1 464 0850, Fax: 06 1 464 0851
E-mail: merck@merck.hu

MERCK

A rheumatoid arthritis genetikai hátteréről egy családfa kapcsán

Nemes Tibor dr.[1], Gyódi Éva dr.[2], Szanyó Ferenc dr.[1], Rajczy Katalin dr.[2] és Petrányi Győző dr.[2]

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr, Reumatológia Osztály (osztályvezető főorvos: Szanyó Ferenc dr.)[1]
Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest, Immungenetika Laboratórium (osztályvezető főorvos: Gyódi Éva dr.)[2]

A szerzők egy olyan ritkának mondható családot mutatnak be, melyben halmozottan fordul elő autoimmun betegség. Nyolc testvér közül négynek rheumatoid arthritise, egynek szisztémás lupus erythematosusa, egynek primer Sjögren-szindrómája és egynek Reiter-szindrómája van. A család további érdekessége, hogy sem felmenő ágon, sem az utódok között nem fordult elő gyulladásos ízületi betegség. A genetikai praedispositio lehetősége miatt a család kilenc tagjában a HLA szerológiai és DNS szintű meghatározását végezték el. A vizsgálatok az irodalmi adatokból ismert HLA-DQ7 (DQB1*0301), DR4, B27 és DR6 (DR13) kockázati tényezők halmozódását mutatták. Az eredmények megerősítik azt a megfigyelést, hogy a családi előfordulású és sporadikus rheumatoid arthritisek klinikai és immungenetikai jellegzetességei eltérőek. A szerzők az esetek kapcsán áttekintik a rheumatoid arthritis genetikai hátterének főbb jellemzőit is.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, családfa, genetika, HLA

Genetic background of rheumatoid arthritis in connection with a family tree. Authors present a rare history of a family with accumulation of autoimmun diseases. From eight siblings four had rheumatoid arthritis, one systemic lupus erythematodes, one primary Sjögren syndrome, and one Reiter disease. Interestingly, neither the parents nor the offsprings were affected. Because of the possible genetic background, the authors performed HLA serologic and DNA investigations in nine members of the family. The results showed, in agreement with data from the literature, the accumulation of HLA-DQ7 (DQB1*0301), DR4, B27 and DR6 (DR13) risk factors. This observation confirms, that the clinical and immunogenetic features are different in familiar and sporadic forms of rheumatoid arthritis. Authors summarize the genetic background of rheumatoid arthritis in connection with this family tree.

Key words: rheumatoid arthritis, family tree, genetics, HLA

Az RA a többi autoimmun betegséghez hasonlóan összetett, több kiváltó okra visszavezethető komplex etiológiájú betegség. A betegség pontos patomechanizmusa ma még nem ismert. Mai felfogásunk szerint genetikai hajlam talaján külső provokáló környezeti hatásokra alakul ki, ezért multifaktoriális, sokténye zős kóreredetről beszélünk (35). A környezeti faktorok jelentősége mellett az RA, valamint az egyéb autoimmun betegségek erős genetikai praedispositióval rendelkeznek, kialakulásuk hátterében a genetikai komponenseknek 30–35%-ot tulajdonítanak (15, 35, 36, 37, 45).

Az 1970-es évek vége óta ismert az összefüggés az RA és a II. osztályú MHC allélek, például HLA-DR4 és Dw4 között, valamint ezen genetikai faktorok szerepe a betegség iránti fogékonyságban (39). Azóta több tanulmány is alátámasztotta a HLA-DR4-gyel való összefüggést (28).

A HLA szerológiai tipizálás technikájának fejlődése újabb altípusok felismerését tette lehetővé, mely miatt a korábban használt nevezéktan túl bonyolulttá vált (így osztották például a HLA-DR2-t DR15-re és DR16-ra, a HLA-DR3-at DR17-re és DR18-ra stb.). Új terminológia bevezetése vált szükségessé (3), mely szerint az elnevezés elve a következő: a locus neve, ezt követően egy csillag (*), majd az allél jelölése. Az *1. táblázat* néhány példát sorol fel az RA-ra jellemző HLA-DRB1 allélek közül (26).

1. táblázat: Rheumatoid arthritisre jellemző HLA-DRB1 allélek a jelenlegi, illetve a korábbi nomenklatúra szerint, valamint a becsült kockázat kaukázusi népességben (26)

Allél jelölése	Korábbi nomenklatúra	Relatív kockázat
DRB1*0401	Dw4	6
DRB1*0404	Dw14	5
DRB1*0101	DR1	1
DRB1*0401/*0404	Dw4/14	~100

Rövidítések: ANF = antinukleáris faktor; CRP = C-reaktív protein; IC = immunkomplex; IL = interleukin; HLA = hisztokompatibilitási antigén; MHC = major histocompatibility komplex; MTP = metatarsophalangealis; NIH = National Institute of Health; PCR-SSP = polymerase chain reaction with sequence specific primers (polimeráz láncreakció szekvenciaspecifikus primerrel); RA = rheumatoid arthritis; RF = reumatoid faktor; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SNSA = szeronegatív spondylarthritis; TNF = tumornecrosis factor

Több, szélesebb körű populációs vizsgálat során érdekes megfigyelések születtek. Egyrészt az RA nem mutatott összefüggést a HLA-DR4 összes altípusával (29), másrészt, bizonyos populációkban egyéb DRB1 allélek (DRB1*0101, DRB1*1001, DRB1*1402) mutattak kapcsolatot a betegséggel (48). A tanulmányok nagy része a betegség és a szerológiai eredmények között próbált meg összefüggést találni. Fejlettebb molekuláris biológiai módszerekkel kiderítették, hogy az RA elsősorban olyan Dw4 (DRB1*0401), Dw14 (DRB1*0404/0408), Dw15 (DRB1*0405) és DR1 allélekkel áll kapcsolatban, amelyek a DR molekula béta$_1$-láncának harmadik hipervariábilis régiójának 70–74. pozíciójában azonos aminosavszekvenciával rendelkeznek. Ez vezetett a közös epitóp (shared epitope) elmélethez (14). A közös epitóp pozitív allélek magyarázatot adhatnak arra, hogy az RA miért társul különböző DRB1 allélekhez a különböző populációkban *(1. ábra)* (28).



1. ábra: Rheumatoid arthritisre jellemző DRB1 allélok különböző populációkban (31, 42)

A közös epitóp szerepe az RA kialakulásában nem teljesen tisztázott (25, 26), ugyanis egyes vizsgálatok nem támasztják alá ezt az elképzelést. Lehetséges, hogy a közös epitóp jelenléte inkább a betegség lefolyásában, súlyosságában játszik fontos szerepet, mint a betegség iránti fogékonyság meghatározásában (47).

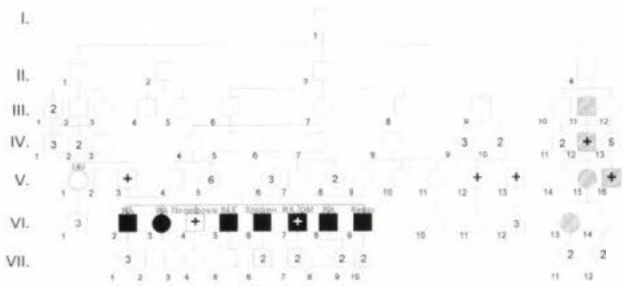
Érdekes jelenség az ún. összetett heterozigótaság („compound heterozygote") jelensége. Azokban az egyénekben, akik két közös epitóp pozitív HLA-DRB1 alléllel rendelkeznek (mint a HLA-DRB1*0401 és a HLA-DRB1*0404, vagy a HLA-DRB1*0101) és a két allél nem ugyanaz (nem homozigóta), az RA kialakulásának kockázata és az aktív, erozív folyamat kialakulásának esélye is emelkedik. Valószínűleg szinergista hatás áll a jelenség hátterében (23).

A genetikai háttér minél pontosabb felderítésében nagy szerepe van az olyan családvizsgálatoknak, melyben 2, esetleg több RA-s beteg fordul elő (2, 5, 46).

Jelen tanulmány célja egy olyan, világszerte is ritkának mondható, etnikailag kaukázusi család bemutatása és HLA vizsgálata, melyben egyéb autoimmun betegségek mellett halmozottan fordultak elő RA-s betegek.

Betegek

1998 őszén figyeltünk fel a Győr környékén élő családra, melynek három tagjában eltérő időpontokban RA-t diagnosztizáltunk. A reumatológiai betegségek összetett halmozódása miatt kezdtük el a család többi tagjának vizsgálatát, ami több érdekességgel szolgált.



● ■ beteg testvérek; ▒ polycystás vese; + elhunyt (V. generációtól jelezve);
DM = diabetes mellitus; RA = rheumatoid arthritis;
SLE = szisztémás lupus erythematosus
A körökbe és négyzetekbe írt számok a gyermekek számát jelentik

2. ábra: A vizsgált családfa

A kiindulási pont az a nyolc testvér volt, akikben a reumatológiai kórképek ritka halmozódását figyeltük meg *(2. ábra)*. A 8-ból 1 testvérnek (VI/4) nem volt ízületi betegsége, de „egészségesnek" ő sem volt nevezhető, mivel 38 éves korában 8 alsó végtagi thrombosist követően tüdőembolia következtében meghalt. A többi 7 testvérben a kórképek a következők voltak: 6 autoimmun betegség: 4 RA (VI/2, VI/3, VI/7, VI/8), 1 SLE (VI/5), 1 primer Sjögren- szindróma (VI/6) és 1 a SNSA csoportba tartozó Reiter-szindróma (VI/9). A VI/7 RA-s testvér szintén thrombemboliás szövődmény következtében hunyt el.

A testvérek nemi megoszlása szintén ritka volt (1 nő, 7 férfi). A 6 autoimmun betegségben szenvedő testvér szempontjából vizsgálva ez az arány 1:5 volt, ami ellentéte az ezen betegségcsoportban tapasztalt női túlsúlynak.

A családfa közös ősre vezethető vissza (I/1). A II. generáció egyik ágának (II/1) leszármazottja a testvérek édesapja (V/3), a másik ág (II/3) leszármazottja pedig a testvérek édesanyja (V/9). A szülők ezáltal harmadfokú unokatestvérek. A felszálló ágakon nem fordult elő gyulladásos ízületi betegség. A családfa másik ágán (II/4) polycystás vese fordul elő halmozottan.

A kórtörténeteket röviden az alábbiakban ismertetjük, a fontosabb adatokat a *2. táblázatban* foglaljuk össze.

V/1. Apa nővére. Degeneratív ízületi elváltozásai vannak, súlyos diabetes mellitus miatt kezelik.

V/2. Apa fivére. Ízületi panasza, betegsége nincs.

V/3. Apa. A család elmondása szerint bal oldalát érintő agyvérzése volt, bal lábát érszűkület miatt amputálták. 68 évesen halt meg. Orvosi dokumentációját felesége nem őrizte meg, a család szerint ízületi betegsége nem volt.

V/9. Anya. Ízületi betegsége nincs.

VI/2. Panaszai 30 éves korában kezdődtek mindkét kéz kisízületek, csukló, könyök, térd, boka, MTP-ízületek fájdalmas duzzanatával. Több alkalommal kezeltük a győri reumatológia osztályon szeropozitív RA miatt. Gyulladásos aktivitása magas, jelenleg salazopyrin +

2. táblázat: A testvérek fontosabb klinikai adatai

Családfa hivatkozás	Életkor a panaszok kezdetekor (év)	Nem (férfi/nő)	Diagnózis	Immunológialeletek	Fontosabb jellemzők
VI/2.	30	férfi	RA	RF+	usuratiók a kéz kisízületein
VI/3.	36	nő	RA	RF+	usuratiók a kéz kisízületein
VI/4.	27	férfi	alsó végtagi thrombosisok	–	tüdőemboliában elhunyt
VI/5.	31	férfi	SLE	ANF 1:10 +++ ANF 1:100 + gyűrűs rajzolat	leukopenia, proteinuria, haematuria, szemcsés cylinderek
VI/6.	44	férfi	primer Sjögren-szindróma	RF+ ANF+ anti SS-A+ anti SS-B+	xerophthalmia, xerostomia
VI/7.	30	férfi	RA, diabetes mellitus	RF+	tüdőemboliában elhunyt, legsúlyosabb lefolyás
VI/8.	50	férfi	RA	RF+	usuratiók a kéz kisízületein, conjunctivitis sicca
VI/9.	23	férfi	M. Reiter	RF+	recidiváló uveitis, conjunctivitis, urethritis, arthritis

methotrexate kombinált bázisterápia mellett is szteroidra szorul.

VI/3. Panaszai 36 éves korában kezdődtek. A győri reumatológia osztályon kezeltük szeropozitív RA miatt. Kezdetben az MTP-ízületek gyulladása jelentkezett, melyhez később a kéz kisízületek, csuklók, vállak, térdek fájdalma, duzzanata társult. Fenntartó aurothiomalat bázisterápiában részesül. Betegsége egyensúlyban van, gyulladásos aktivitása a vizsgálat idejében nincs.

VI/4. 38 éves korában halt meg tüdőembolia következtében. Korábban nyolc alkalommal volt alsó végtagi mélyvénás thrombosisa, az első 27 éves korában.

VI/5. Panaszai 31 éves korában kezdődtek mindkét csukló, kéz kisízületek, majd boka, térd duzzanatával, hőemelkedéssel, egy-egy alkalommal 38 °C feletti lázzal. 35 éves korában 2 hónap alatt 17 kg-ot fogyott, ekkor diagnosztizálták SLE betegségét a győri, akkor még katonai kórház belgyógyászati osztályán. ANF 1:100 higításban is pozitív volt gyűrűs rajzolattal.

VI/6. Panaszai 44 éves korában kezdődtek égő szempanaszokkal, később szájszárazság is jelentkezett gyakori ízületi fájdalmak mellett. Könny- és nyáltermelés hiányát igazolták. A Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján diagnosztizálták primer Sjögren-szindrómáját.

VI/7. Szeropozitív RA betegsége 30 éves korában kezdődött inzulinra szoruló diabetes mellitus mellett. Aurothiomalat bázisterápiában részesült. 43 évesen halt meg tüdőembolia következtében. Testvérek elmondása szerint ízületi elváltozásai a legsúlyosabbak voltak.

VI/8. Panaszai 50 éves korában kezdődtek mindkét kéz kisízületek, mindkét csukló, majd később MTP-ízületek, boka, térd fájdalmával, duzzanatával. A győri reumatológia osztályon diagnosztizáltuk szeropozitív RA betegségét.

VI/9. Panaszai 23 éves korában kezdődtek recidiváló uveitissel, melyhez később a bal térd arthritise, conjunctivitis, urethritis társult. 1979-ben diagnosztizálták Reiter szindrómáját, levamisol bázisterápiában részesült. Legutóbb 1999. júniusban a szombathelyi reumatológia osztályon kezelték, a bal láb II. ujja kolbászszerűen duzzadt volt. Sacroiliacalis betekintő felvétel negatív volt. Csontszcintigráfia a jobb oldali sternoclavicularis ízületben mutatott dúsulást, sacroileitis nem volt. Jelenleg salazopyrin bázisterápiában részesül.

RA-s betegeink mindenben megfeleltek az Amerikai Reumatológiai Társaság 1987-es klasszifikációs kritériumainak (1).

Módszer

A család genetikai hátterének feltérképezésére jelen vizsgálatunkban HLA-tipizálást végeztünk a család 9 tagjában: az apa két élő testvérén, az anyán, valamint a hat élő testvéren.

HLA-A, B, C, DR, DQ szerológiai meghatározás. Az I. osztályú (HLA-A, B, C) antigének meghatározása a NIH által standardizált lymphocyta cytotoxicitasi mikromódszerrel, a II-es osztályú (HLA-DR, DQ) antigének meghatározása pedig a hosszított inkubációs idejű lymphocyta cytotoxicitasi mikromódszerrel történt (38, 43). Röviden: a betegek alvadásgátolt véréből szeparált T- és B-lymphocytaszuszpenziót 240 (A, B, C) és 120 (DR, DQ) anti-HLA specificitást tartalmazó alloszérummal nyúlkomplement jelenlétében inkubáltuk. A HLA fenotípusnak megfelelő alloantitestek által elpusztított lymphocytákat festési (eozin-Y) eljárással tettük láthatóvá, az eredményeket fáziskontraszt-mikroszkóppal értékeltük.

HLA-B, DRB*, DQB*DQA* DNS szintű meghatározás.* A DNS preparálása (Na-citráttal alvadásgátolt) vérmintából vagy szeparált lymphocyta felhasználásával kisózásos módszerrel történt (24). A HLA II. osztályú antigének DNS-szintű kimutatását PCR-SSP módszerrel, a kereskedelmi forgalomban kapható kitekkel végeztük. Az általában autoimmun betegségekkel asszociált I. és II. osztályú típusok (B27, DR4) esetén nagyfelbontású PCR-SSP módszerrel meghatároztuk a pontos szubtípust (27).

Eredmények

A vizsgált személyek fenotípusaiból az alábbi haplotípusok állapíthatók meg a családfa alapján:

a = HLA-A24, Cw3, B62 (Bw6), **DR4,** DR53, **DQ8**
b = HLA-A2, Cw2, **B27** (Bw4), DR12, DR52, **DQ7**

c = HLA-A2, Cw5, B44 (Bw4), DR11, DR52, **DQ7**
d = HLA-A28 (68), B38, **DR13,** DQ6

e = HLA-A24, Cw3, B62 (Bw6), DR14, DR52, DQ5

ahol „a/b" az apa testvérei és gyermekei genotípusából egyértelműen kikövetkeztethető apai (és az apa

3. táblázat: A vizsgált családtagok HLA-DR, DQ szerológiai és DNS-szintű vizsgálati eredményei

Genotípusok	A	B	C	DR	DRw	DQ	DRB1*	DRB3*	DRB4*	DQA1*	DQB1*	DPB1*
V/1. Apa nővére, Diabetes mellitus												
a	24	62 (Bw6)	3	**4**	53	8	**0402**		04	0301-02	0302	
b	2	**2705** (Bw4)	2	12	52	7	1201-04	01-03		0501-02	**0301**	
V/2. Apa fivére												
a	24	62 (Bw6)	3	**4**	53	**8**	**0402**		04	0301-02	0302	
e	24w.X	Xv.62 (Bw6)		14	52	5	1404/08/11	01-03		0101-04	0502-04	
V/9. Anya												
c	2	44 (Bw4)	5	**11**	52	7	**1101-27**	01-03		0501-02	**0301**	
d	68	38 (Bw4)		13	52	6	1301-27	01-03		0101-04	0603-09	
VI/2. Dg.: RA												
a	24	62 (Bw6)	3	**4**	53	8	**0402**		04	0301-02	0302	
c	2	44 (Bw4)	5	**11**	52	7	**1101-27**	01-03		0501-02	**0301**	
VI/3. Dg.: RA												
b	2	**2705** (Bw4)	2	12	52	7	1201-04	01-03		0501-02	**0301**	
c	2	44 (Bw4)	5	11	52	7	**1101-27**	01-03		0501-02	**0301**	
VI/5. Dg.: SLE												
a	24	62 (Bw6)	3	**4**	53	8	**0402**		04	0301-02	0302	
d	68	38 (Bw4)		13	52	6	1301-27	01-03		0101-04	0603-09	
VI/6. Dg.: Sjögren-szindróma												
b	2	**2705** (Bw4)	2	12	52	7	1201-04	01-03		0501-02	**0301**	
c	2	44 (Bw4)	5	11	52	7	**1101-27**	01-03		0501-02	**0301**	
VI/8. Dg.: RA												
b	2	**2705** (Bw4)	2	12	52	**7**	1201-04	01-03		0501-02	**0301**	
d	68	38 (Bw4)		13	52	6	1301-27	01-03		0101-04	0603-09	
VI/9. Dg.: Reiter-szindróma												
b	2	2705 (Bw4)	2	12	52	7	1201-04	01-03		0501-02	**0301**	
c	2	44 (Bw4)	5	**11**	52	7	**1101-27**	01-03		0501-02	**0301**	

Minden személynél jelöltük a családfa-hivatkozást, félkövéren szedve az irodalomból már ismert összefüggéseket

nővérének) genotípusa, „c/d" az anyai genotípus, „e" az apa fivérének haplotípusa. Az irodalmi adatokból ismert, rheumatoid és ízületi betegségekre jellemző HLA kockázati tényezők közül legalább egy képviselve volt mind az apai, mind az anyai haplotípusokban (vastagon szedve). A beteg testvérek 50%-a (3 beteg) azonos genotípusú, 33,3%-a (2 beteg) azonos haplotípusú, 17%-a (1 beteg) eltérő genotípusú volt.

A részletes, DNS-szintű vizsgálatokat is tartalmazó eredményeket a *3. táblázatban* foglaltuk össze.

Megbeszélés

A közelmúltig az RA-ra való fogékonysággal kapcsolatos vizsgálatokat főleg a HLA régióban található génekre összpontosították. Az MHC extrém polimorfizmusú és sokkal több betegséggel hozható kapcsolatba, mint bármelyik másik régió az emberi genomon belül. Teljes szekvenciája és géntérképe már elkészült (41). Úgy becsülik, hogy az RA-hajlam genetikai hátteréért a familiáris esetekben kb. 50%-ban, egyébként kb. 20%-ban a HLA régióban található gének felelősek (17).

Munkánkban az RA és egyéb autoimmun betegség családon belüli halmozott előfordulását ismertetjük. A 8 testvér közül 4 RA-ban, 1 SLE-ben, 1 primer Sjögren-szindrómában, 1 Reiter-szindrómában szenvedő beteget észleltünk. Két testvér már fiatal korában elhunyt. Egy RA-ban szenvedő beteg (VI/7) 43 évesen thrombembolias szövődmény és 1 ízületi betegségben nem szenvedő testvér (VI/4) 8 alsó végtagi thrombosis után 38 évesen szintén tüdőembolia miatt hunyt el. Ez utóbbi esetben is felmerült a gyanú, hogy valamilyen autoimmun patomechanizmus állhatott a háttérben, mint például az autoimmun folyamatokban gyakran megtalálható antifoszfolipid antitestek, melyek összefüggésben lehettek a vénás thrombosisokkal (44). Szintén érdekes, hogy a testvérek közötti közel 90%-os előfordulás mellett a család felmenő ágán nem fordult elő autoimmun betegség.

A genetikai összefüggések feltárása érdekében a család HLA tipizálását végeztük el. Tipizálásra a család 9 tagjában került sor: az apa két élő testvére, az anya és a hat élő testvér. Kérdésünk az volt, hogy a szokatlannak mondható családi halmozódás menynyiben támasztja alá eddigi ismereteinket.

Sanders és mtsai a családi előfordulású és sporadikus RA eltérő klinikai és immungenetikai jellegzetességeit írták le (34). A familiáris előfordulás esetén általában korábban kezdődik a betegség és gyakori a Sjögren- és Felty-szindróma előforulása. Egy finn kutatócsoport ugyancsak különbséget tapasztalt a családi és nem családi előfordulású RA között. Ko-

rábbi betegségkialakulás és erősebb DR4-DQB1 *0301 és DR4-DQB1*0302 kapcsolat jellemző családi előfordulás esetén. A HLA kockázati tényezők halmozódása jelentősen hozzájárul a betegség családon belüli gyakori előfordulásához (21).

A vizsgált család esetében a HLA-DQ7 (DQB1*0301), DR4, B27 és DR6 (DR13) kockázati tényezők halmozódása figyelhető meg. Egy bethesdai munkacsoport szintén leírta, hogy a DQ7 és DQ8, valamint a B27 és a „shared epitop" kapcsolata növeli a betegség korai kialakulásának kockázatát (9). *Fugger* és *Svejgaard* a DQB1 allélekkel való kapcsolatot másodlagosnak gondolták és DRB1* allélekkel való linkage disequilibrium következményének tartották. Ez a megállapítás viszont nem családi előfordulású esetekre vonatkozott (13).

Kaukázusi (Leiden) SLE-s betegek vizsgálata alapján szignifikáns összefüggést találtak a HLA-DR3 (DRB1*0301) alléllel (33). Ismert a Sjögren-szindróma és a DR3, DRW52, DQw1 és DQw2 HLA allélok közötti kapcsolat (16). A DR3-mal való kapcsolatot Angliában végzett családvizsgálatok is alátámasztották (12). Primer Sjögren-szindrómában a hazai populációban végzett vizsgálatok szerint fő fogékonysági haplotípusként a HLA DRB1*02-DQA1*0102DQB1*0602, valamint a HLA DRB1*03-DQA1*05011DQB1*0201 fordult elő (19). A SNSA körbe tartozó Reiter-szindróma és a HLA-B27 összefüggése már széleskörűen ismert, a mechanizmusra többféle feltételezés van (11).

Nem kerülhető el a kérdés: milyen mértékű az utódok szempontjából a várható kockázat és lehetséges-e a megelőzés? Korábbi RA-s családvizsgálatok szerint a következő generációban fiatalabb korban jelentkezik a betegség és általában súlyosabb a lefolyás is (22).

A betegség hatékony primer prevenciója még nem lehetséges, de a toxikusabb bázisterápiát igénylő, rossz prognózisú betegek kiválasztásában segítséget nyújthatnak az ismert genetikai faktorok, DRB1 allélok meghatározása (32).

Az utóbbi években egyre inkább előtérbe kerül a génterápia lehetőségeinek kutatása (10), illetve az eufenika alkalmazása. Az RA eufenikai megelőzésének elméleti lehetőségei közé tartozik (8) a genetikailag hajlamosok kiszűrése (például RF, DR4), az ártó tényezők csökkentése (például vírusok, túltáplálás, dohányzás, állati „vörös húsok"), valamint védő tényezők alkalmazása [például halolajok (20), vegetarianizmus (18)].

Esetünkben nem lehet figyelmen kívül hagyni a szülők harmadfokú vérrokonságának feltételezhető szerepét sem. Ez a tény is ráirányítja a figyelmet a HLA régión kívüli, eddig még ismeretlen gének szerepére a betegség kialakulásában és halmozódásában. Ezen gének tanulmányozását a gyors génszekvenciás módszerek és a nagyfokban polimorf mikroszatellita markerek kifejlesztése ma már lehetővé teszi. Elméletileg számos molekula szerepe feltételezhető, melyek részt vesznek az antigénfelismerésben, a sejtinterakcióban, az intracelluláris jelzésrendszerben, a T-sejt-receptor-struktúrában, a citokinrendszerben, a leukocyták és endothelialis sejtek adhéziójakor végbemenő történésekben vagy a programozott sejthalálban (30, 35).

A „European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families" égisze alatt végzett teljes genomvizsgálat első eredményei a HLA régión kívül több más régiót (például az 1-es és a 3-as kromoszómán) hoztak összefüggésbe a betegséggel (6, 7). A *4. táblázatban* foglaltuk össze azokat a genetikai tényezőket, melyek mai ismereteink szerint nagy valószínűséggel szerepet játszanak az RA kialakulásában. Nem tüntettük fel az erősen ellentmondó, illetve a ma még nem teljesen alátámasztott komponenseket.

A „human genome project" eredményei nagy segítséget adhatnak a jövőben. Az immungenetika azon túl, hogy a betegségek lehetséges mechanizmusaiba betekintést nyújt, segítségünkre lehet abban is, hogy megértsük a betegségek közötti kapcsolatokat és ezzel hozzájárulhat a kórképek maitól eltérő, pontosabb osztályozásához.

4. táblázat: A rheumatoid arthritis kialakulásában szerepet játszó genetikai komponensek (4, 6, 7, 31, 40)

Genetikai komponens	Lokalizáció	Jellemző
MHC II. osztály régió		
DRB1	6p21	A legnagyobb polimorfizmussal rendelkező gén, részvétele az RA kialakulásában és lefolyásában a leginkább bizonyított
DQB1*0301	6p21	Rosszabb prognózis kaukázusi népességben? DRB1*0401-hez kapcsolt
DPB1*0401	6p21	Asszociáció kaukázusi népességben
DPB1*0301	6p21	Asszociáció kaukázusi népességben szeronegatív RA-szel
MHC III. osztály régió		
TNF-alfa, -béta	6p21	Kaukázusi népességben összefüggést mutat mind az RA kialakulásával, mind lefolyásával
Nem MHC régiók		
T-sejt-receptor (TCR) gén	14q11, 7q35	Észak-európai RA-s betegeknél szoros összefüggés a betegséggel
IL-1	2q14-q21	RA lefolyásában játszik szerepet
IL-1béta-exon 5 E2 allél	2	Erosiv RA markere, különösen, ha közös epitóp pozitív DR antigénnel együtt van jelen
TNF-receptor II.	1	Összefüggésbe hozható RA-szel a legújabb eredmények szerint
D3S1267	3	Összefüggésbe hozható RA-szel a legújabb eredmények szerint Itt található az 1. típusú diabetesszel kapcsolatba hozott gén is.
IL-4 gén RP1 allél és 590*T allél együtt	5q31-33	RA használható genetikai markerének tűnik

Jövőben terveink között szerepel a család tagjainak teljes genomra történő vizsgálata és az utódok nyomon követése.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton mondunk köszönetet a család tagjainak az adatok összegyűjtésében nyújtott segítségükért és a vizsgálatban való közreműködésükért.

IRODALOM: 1. *Arnett, F. C., Edwothy, S. M., Bloch, D. A. és mtsai:* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum., 1988, *31,* 315-324. – 2. *Bali, D., Gourley, I. S., Kostyu, D. és mtsai:* Genetic analysis of multiplex rheumatoid arthritis families. Arthritis. Rheum., 1996, *39 (Suppl.),* S73. – 3. *Bodmer, J. G., Marsh, S. G. E., Albert, E. D. és mtsai:* Nomenclature for factors of the HLA system 1991. Tissue Antigens, 1992, *39,* 161-173. – 4. *Cantagrel, A., Navaux, F., Loubet-Lescoulié, P.:* Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms. Relationship to Occurrence and Severity of Rheumatoid Arthritis. Arthritis. Rheum., 1999, *42,* 1093-1100. – 5. *Cornélis, F., Fauré, S., Martinez, M. és mtsai:* Systematic screening of the entire genome in rheumatoid arthritis families reveals 3 major susceptibility loci. Arthritis. Rheum., 1996, *39 (Suppl.),* S73. – 6. *Cornélis, F., Faure, S., Martinez, M. és mtsai:* New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 1998, *95,* 10746-10750. – 7. *Cornélis, F.:* For the European Consortium on RA Families. New susceptibility locus on chromosome 1 for rheumatoid arthritis [abstract]. Artritis. Rheum., 1998, *41 (Suppl. 9),* S242. – 8. *Czeizel E.:* Az eufenika, a genetikai megelőzés új koncepciója a rheumatoid arthritis szemszögéből. Magy. Reumatol. 1992, *33,* 9-15. – 9. *El-Gabalawy, H. S., Goldbach-Mansky, R., Smith, D. és mtsai:* Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. Arthritis. Rheum. 1999, *42,* 1696-1705. – 10. *Evans, C. H., Ghivizzani, S. C., Kang, R. és mtsai:* Gene therapy for rheumatic diseases. Arthritis. Rheum. 1999, *42,* 1-16. – 11. *Falus, A.:* A HLA B27 rejtély: közel vagy távol a megoldás? Magy. Reumatol., 1997, *38,* 197-199. – 12. *Foster, H., Kelly, C., Cavanagh, G., és mtsai:* The association of HLA DR3 with the susceptibility and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. Br. J. Rheumatol. 1992, *31,* 309-315. – 13. *Fugger, L., Svejgaard, A.:* The HLA-DQ7 and DQ8 associations in DR4-positive rheumatoid arthritis patients. A combined analysis of data available in the literature.Tissue Antigens 1997, *50,* 494-500. – 14. *Gregersen, P. K., Silver, J., Winchester, R. J.:* The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum. 1987, *30,* 1205-1213. – 15. *Gregersen, P. K.:* Discordance for autoimmunity in monozygotic twins: are „identical" twins really identical? Arthritis. Rheum. 1993, *36,* 1185-1192. – 16. *Harley, J. B., Reichlin, M., Arnett, F. C. és mtsai:* Gene interaction at HLA-DQ enhances autoantibody production in patients with Sjögren's syndrome. Science, 1986, *232,* 1145-1147. – 17. *Hasstedt, S. J., Clegg, D. O., Ingles, L. és mtsa:* HLA-linked rheumatoid arthritis. Am. J. Hum. Genet. 1994, *55,* 738-746. – 18. *Kjeldsen-Kragh, I., Hangen, M., Borchgrevink, C. F. és mtsai:* Controlled trial of testing and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. Lancet, 1991, *338,* 899-902. – 19. *Kovács, A., Endreffy, E., Petri, I. és mtsai:* Molekuláris genetikai vizsgálatok primer Sjögren syndromában (abstract). Magy. Reumatol., 1998, *39,* 160. – 20. *Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Petrillo, G. F. és mtsai:* Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis. Rheum., 1995, *38,* 1107-1114. – 21. *Laivoranta-Nyman, S., Mottonen, T., Luukkainen, R. és mtsa:* Immunogenetic differences between patients with familial and nonfamilial rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2000, *59,* 173-177. – 22. *McDermott, E., Khan, M. A., Deighton, C.:* Further evidence for genetic anticipation in familial rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1996, *55,* 475-477. – 23. *McDonagh, J. E., Dunn, A., Ollier, W. E. és mtsa:* Compound heterozygosity for the shared epitope and the risk and severity of rheumatoid arthritis in extended pedigrees. Br. J. Rheumatol., 1997, *36,* 322-327. – 24. *Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F.:* A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic. Acid. Research., 1988, *16,* 1215-1218. – 25. *Nelson, J. L., Mickelson, E., Masewicz, S. és mtsai:* Dw14 (DRB1*0404) is a Dw4-dependent risk factor for rheumatoid arthritis: rethinking the shared epitop hypothesis. Tissue Antigens, 1991, *38,* 145-151. – 26. *Nepom, G. T.:* Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. Advances in Immunology, 1998, *68,* 315-332. – 27. *Olerup, O., Zetterquist, H.:* HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in two hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantations. Tissue Antigens, 1992, *39,* 225-232. – 28. *Ollier, W., Thomson, W.:* Population genetics of rheumatoid arthritis. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 1992, *18,* 741-759. – 29. *Ollier, W. E. R., Carthy, D., Cutbush, S. és mtsai:* HLA DR4 associated types in rheumatoid arthritis. Tissue Antigens 1989, *33,* 30-37. – 30. *Panayi, G. S.:* The immunpathogenesis of rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol., 1993, *32 (suppl. 1),* 4-14. – 31. *Reveille, J. D.:* The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Curr. Op. Rheumatol., 1998, *10,* 187-200. – 32. *Rojkovich, B., Paksy, A., Poór, Gy.:* A korai rheumatoid arthritis aktivitását és kimenetelét jelző prognosztikai tényezők vizsgálata. Magy. Reumatol., 2000, *41,* 85-92. – 33. *Rood, M. J., van Krugten, M. V., Zanelli, E. és mtsai:* TNF-308A and HLA-DR3 alleles contribute independently to susceptibility to systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 2000, *43,* 129-134. – 34. *Sanders, P. A., Grennan, D. M., Dyer, P. A. és mtsai:* A comparison of clinical and immunogenetic features in familial and sporadic rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1987, *14,* 718-722. – 35. *Seldin, M. F., Amos, C. I., Ward, R. és mtsa:* The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum., 1999, *42,* 1071-1079. – 36. *Silman, A. J., MacGregor, A., Thomson, W. és mtsai:* Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results of a nationwide study. Br. J. Rheumatol., 1993, *32,* 903-907. – 37. *Siró, B., Csobán, G., Gyarmati, I. és mtsai:* A felnőttkori rheumatoid arthritis öröklődési módja. Orv. Hetil., 1983, *124,* 1555-1558. – 38. *Staff, I.:* NIH lymphocyte microcytotoxicity technique. In Manual of Tissue Typing Technique. Szerk.: Ray. J. G. Bethesda. Maryland. 1976, 22-24. – 39. *Stastny, P.:* Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 1978, *298,* 869-871. – 40. *Steinkasserer, A., Spurr, N. K., Cox, S. és mtsai:* The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1alfa and IL-1β loci. Genomics, 1992, *13,* 654-657. – 41. *The MHC sequencing consortium:* Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. Nature, 1999, *401,* 921-923. – 42. *Thomson, W., Harrison, B., Ollier, B. és mtsai:* Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis. Results from a Large, Population-based Study. Arthritis. Rheum., 1999, *42,* 757-762. – 43. *van Rood, J. J., van Leeuwen, A., Keuning, J. J. és mtsa:* The serological recognition of the human MLC determinants using a modified cytotoxicity technique. Tissue Antigens, 1975, *5,* 73-79. – 44. *Veres, K., Lakos, G., Kappelmayer, J. és mtsa:* Antifoszfolipid antitestek primer Sjögren-szindrómában. Magy. Reumatol., 1998, *39,* 207-211. – 45. *Vyse, T. J., Todd, J. A.:* Genetic analysis of autoimmune disease. Cell, 1996, *85,* 311-318. – 46. *Walker, D. J., Burn, J., Griffiths, I. D. és mtsai:* Linkage studies of HLA and rheumatoid arthritis in multicase families. Arthritis Rheum., 1987, *30,* 31-35. – 47. *Weyand, C. M., Hicok, K. C., Conn, D. L. és mtsa:* The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann. Intern. Med., 1992, *117,* 801-806. – 48. *Willkens, R. F., Hansen, J. A., Malmgren, J. A. és mtsai:* HLA antigens in Yakima Indians with rheumatoid arthritis: lack of association with HLA-Dw4 and HLA-DR4. Arthritis. Rheum., 1982, *25,* 1435-1439.

(Nemes Tibor dr., *Győr,* Pátzay Pál u. 4. 9024)

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

Santayana

Gastrointestinalis fekély a lumboischialgia differenciáldiagnosztikájában

Schneider Ferenc dr., Böröcz István dr. és Lakatos Tamás dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Ortopéd Tanszék
Budai Irgalmasrendi Kórház (tanszékvezető: Udvarhelyi Iván dr.)

A szerzők egy eset kapcsán rámutatnak a lumboischialgia differenciáldiagnosztikai nehézségére és a Head-zóna jelentőségére. A beteg heves deréktáji panaszainak kivizsgálása miatt került felvételre, anamnézisében több éves mozgásszervi panaszok és három hónapja fennálló krónikus lumboischialgia miatt folyamatos kórházi kivizsgálás és kezelés szerepelt. A beteg vizsgálata során a panaszok hátterében ötcentiméteres óriás gyomorfekély igazolódott.

Kulcsszavak: Head-zóna, ischialgia, gyomor, ulcus ventriculi

The role of gastrointestinal ulcer in the differential diagnosis of low back pain. The authors call on attention for the differential diagnostical problems of low back pain and the importance of the Head zones by describing one case. A patient was admitted to hospital with severe symptoms of low back pain. In her previous medical history there were muscolo-skeletal problems for many years in addition to continous medical investigation and treatment for low back pain for three months. Careful examination revealed a five-centimetre large gastric ulcer in the background of her symptoms.

Key words: Head-zone, low back-pain, gastric ulcer

A lumboischialgia a mindennapi gyakorlatban a differenciáldiagnosztika szempontjából több gondot is okozhat. Dolgozatunkkal egy – elsősorban sebészeti és belgyógyászati gyakorlatban előforduló – kórkép mozgásszervi vonatkozásaira szeretnénk felhívni a társszakmával foglalkozók figyelmét.

Esetismertetés

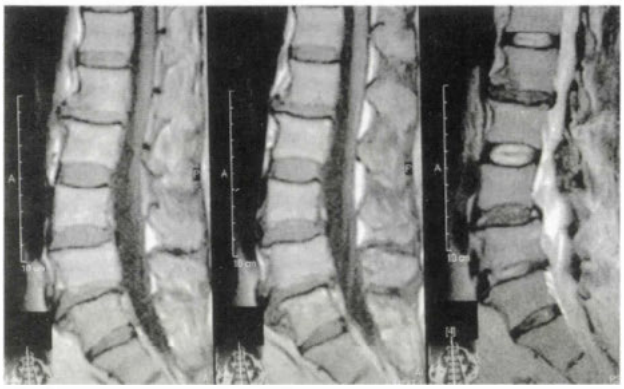
Az 59 éves nőbeteg anamnézisében kezelt hypertonia, cysta renis miatt opus, glaucoma és a felvételét megelőző 6 hónapban 10 kg-os fogyás említhető. Elmondása szerint deréktáji és csípőtáji panaszai miatt évek óta állt kezelés alatt reumatológiai osztályokon. Intézetünkbe érkezése előtt ortopédiai, neurológiai és idegsebészeti osztályon obszerválták. Ideggyógyászati osztályon atípusos lumboischialgiával kezelték, de neurológiai megbetegedést megállapítani nem tudtak, ezért reumatológiai vizsgálatát javasolták. Panaszait elsősorban mozgásszervi eredetűnek vélték. Ezt követően idegsebészeti osztályon feküdt, ahol panaszainak folyamatos fennállása és a konzervatív terápiák eredménytelensége miatt az operatív beavatkozás lehetőségét is mérlegelték (CT-vizsgálat a LIV-LV. discus intervertebralis protrusióját igazolta).

Ambulanciánkra rendkívül rossz állapotban, kifejezett deréktáji és bizonytalan, mindkét alsó végtagba sugárzó neurológiai tünetekkel mentő szállította. Anamnézisére és általános állapotára tekintettel akut felvétel mellett döntöttünk.

Felvételi status:
1. Lumbalis gerincszakasz lordosisának csökkenése.
2. A lumbosacralis gerinc mozgása közepesen korlátozott.
3. Feszes paravertebralis izomzat.
4. A gerincoszlop és a paravertebralis terület az alsó háti csigolyáktól a keresztcsontig nyomásérzékeny.
5. Patellareflex mindkét oldalon megtartott.
6. Mindkét oldalon gyengült Achilles-reflex.
7. Kifejezett motoros eltérés nem volt észlelhető.
8. Szenzoros eltérés nincs.
9. Laségue-tünet mindkét oldalon negatív.
10. Vegetatívum eltérés nélkül.
11. Belgyógyászati statusában jelentős eltérés nem említhető.

Kifejezett panaszai miatt részletes vizsgálatot, fájdalmainak csökkentése érdekében konzervatív kezelést kezdtünk. Tekintettel a hosszú anamnézisre, valamint a korábbi dokumentációt értékelve kezdetben a felmerült diagnózisok az alábbiak voltak:
1. akut lumboischialgia,
2. discushernia,
3. spondyloarthrosis lumbosacralis,
4. polydiscopathia,
5. idegrendszert érintő laesio.

A beteg infúziós és egyéb konzervatív kezelésekre ellentmondásosan reagált. Panaszai a folytatott terápiának megfelelően nem egyértelműen és a vártnak megfelelően változtak a kezelés hatására. A folyamatos subfebrilitas mellett a laboratóriumi vizsgálat gyorsult süllyedést (40 mm/óra), leukocytosist (13 000 G/l) igazolt. Ekkor a korábbi diagnózisok mellett felmerült a discitis gyanúja, mely miatt a beteget gipszágyba fektettük és a kezelést antibiotikummal (intravénás cefamandol (Mandokef) 4 × 1 gramm/die) egészítettük ki. A gipszágyban történt kezelés az átmeneti javulást követően nem hozta meg a kívánt eredményt. Panaszai ismételten jelentősen fokozódtak. Továbbra is kizárólag háti és deréktáji panaszai voltak. Az elkészült MR-felvétel *(1. ábra)* a korábbival egyezően polydiscopathiat, az LIII-as csigolya pseudolysthesisét, vala-



1. ábra: A betegről készült MRI kép

mint minimális fokú protrusiót és discusherniát igazolt LIV-LV. magasságban.

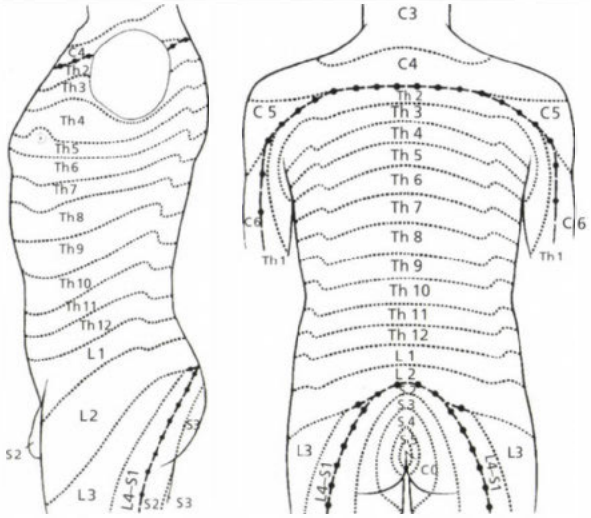
A beteg gipszágyban történt szigorú obszervációjakor észleltük szurokszéklet ürítését. Székletmintát küldtünk vizsgálatra, de a Weber-teszt negatív volt. A beteg általános állapotának rosszabbodása, valamint a friss laboratóriumi vizsgálatok esetleges gastrointestinalis vérzés lehetőségét vetették fel. Az érkezési 42-es hematokrit egy hét leforgása alatt 23-ra csökkent. Natív hasi röntgen majd hasi ultrahangvizsgálat történt. Ezeken mérsékelt májlaesio és cysta renis igazolódott. Sebészeti konzílium gasztroszkópiás beavatkozást javasolt. A vizsgálat a gyomor kisgörbületén egy öt centiméter átmérőjű óriásfekélyt és kisebb, szintén aktív ulcust igazolt. A beteget ezt követően belgyógyászati osztályra helyeztük további kezelésre. Az immáron helyes diagnózis birtokában, a megkezdett terápia mellett a beteg panaszai jelentősen csökkentek.

Megbeszélés

A krónikus derékfájás gyakori megbetegedés, a lakosság több mint 2/3-ának az élete során legalább egyszer megjelenik. Többnyire valamilyen fizikai megterhelés következtében alakul ki. A fájdalom a lumbalis gerincszakaszból kiindulva több irányba is sugározhat. Differenciáldiagnóziskor gondolni kell az alábbiakra:

1. gyulladás,
2. tumor,
3. spondylarthrosis ankylopoetica,
4. Morbus Scheuermann,
5. retro- és intraperitonealisan zajló folyamatok (aorta, prostata, uterus, ventriculus).
6. csípőízületi folyamatok.

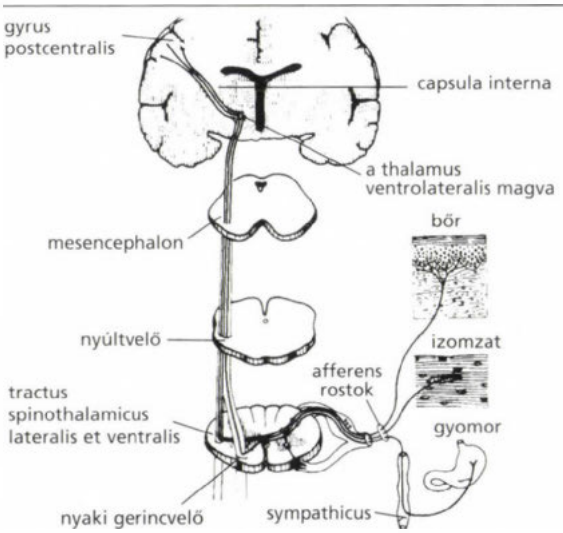
A kisugárzó fájdalom vagy más néven a zsigeri szervek Head-zónájához kapcsolható tünetegyüttes már régóta ismert (1, 2, 4, 5) *(2. ábra)*. Ilyen típusú fájdalomról beszélünk, amikor a zsigeri szervben vagy annak falában keletkezett irritáció hatására kisugárzó fájdalom jelentkezik a szomatikus struktúrában. Ezek kevésbé körülírtak, mint a bőrből származók. A fájdalom rendszerint abba a struktúrába sugárzik ki, amelyik ugyanabból az embrionális szegmentből származik. A mell- és hasüregi zsigerek fájdalomimpulzusait vezető idegrostok a sympathycus idegrendszerben a hátsó gyökökön keresztül érik el a gerincvelőt.



2. ábra: Az emberi dermatomák

A folyamat további patogenezisére több elmélet is létezik (1, 7).

1. A *konvergenciaelmélet* szerint ugyanarra a spinothalamicus neuronra konvergálnak, majd a felszálló pályákon az ingerület a thalamusba, majd innen a cortex gyrus postcentralisába jut *(3. ábra)*. Mivel a szomatikus fájdalom sokkal gyakoribb, mint a visceralis, az agy mintegy megtanulta, hogy a közös pályán befutó ingerülethez egy szomatikus területet ért inger tartozik. Ha a visceralis területről érkezik ingerület, az agy nem tesz különbséget, és a fájdalom a szomatikus területre vetül.



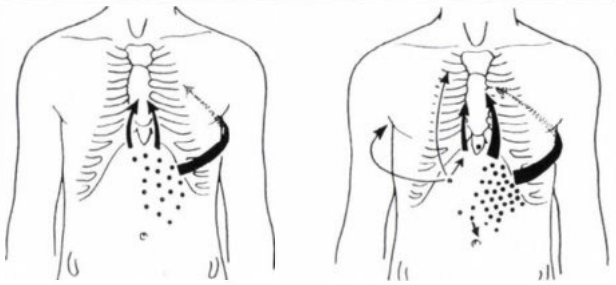
3. ábra: A fájdalomérzés pályái

2. A *facilitáló hatások* szerepére utaló elmélet szerint a zsigeri struktúrákból jövő ingerületek a küszöb alatti összefolyás következtében csökkentik a szomatikus területről érkező afferenseket fogadó spinothalamicus neuronok ingerküszöbét, aminek hatására a dermatomából jövő fájdalompályák kisebb, normális

körülmények között a gerincagyban elhaló aktivitása is továbbjut az agyba.

Valószínűleg a konvergenciának és facilitációnak is jelentős szerepe van a kisugárzó fájdalom patogenezisében.

A kisugárzás helyei nem sztereotípek, gyakran fordulnak elő szokatlan helyeken is (2, 4–6). A gyomor fájdalomérző afferensei a Th7–9. gerincvelői idegekben futnak és a 7–9-es dorsalis szegmentumba sugároznak ki *(4. ábra)*.



4. ábra: A gyomorfekély fájdalmának kiterjedése; jobb oldalt a perforált gyomorfekély fájdalma

Esetünk több szempontból is tanulsággal szolgál a klinikai differenciáldiagnosztika napi gyakorlata szempontjából. Egyrészt a nem szteroid gyulladásgátlóval történő kezelés és a néma gyomorfekély jól ismert csapdájának vonatkozásában. Másrészt a Head-zónák ismerete, valamint differenciáldiagnosztikai mérlegelésük ma sem hanyagolható el a klinikai tevékenység kapcsán. Ugyancsak fontos a beteg szoros követése, tüneteinek és azok változásainak újra és újra értékelése a társszakmák nyújtotta konziliumok segítségével. Nem hagyható figyelmen kívül tapasztalataink elemzése során az sem, hogy a diagnosztikai folyamat során nyert adatokat, diagnózisokat a változó klinikai tünetek egybevetésével kritikusan kell értékelnünk. A képalkotó diagnosztika nyújtotta kényelem csak a beteg tüneteinek szoros megfigyelése és rendszeres újraértékelése mellett lehet biztonságos.

Az évek óta fennálló per os nem szteroid gyulladásgátló kezelés mellett kialakult, hatalmas „néma" gyomorfekély egyetlen kifejezett markáns tünete az irodalomból (3, 8) jól ismert nem típusos, dermatomába kisugárzó, deréktájban megjelenő és akut lumboischialgiát utánzó tünetegyüttes volt. Laboratóriumi vizsgálat eredménye nélkül is a deréktáji fájdalom és a bizonytalan, alsó végtagba sugárzó panaszok discushernia irányába terelhetik a vizsgálót. A gyorsult süllyedés, a leukocytosis és a subfebrilitas gerincpanaszokkal társulva jogosan vethetik fel discitis, esetleg csigolyában zajló osteomyelitis gyanúját is.

Betegünknél a klinikust és a kezelés irányát a szoros obszerváció során észlelt melaena jelentkezése terelte helyes irányba.

IRODALOM: 1. *Ádám Gy., Bálint P., Fekete Á. és mtsa (szerk.):* Az élettan tankönyve. Medicina Kiadó, Budapest. 1968, 751-756. old. – 2. *Cervero, F., Laird, J. M. A.:* Visceral pain. Lancet, 1999, *353*, 2145-2148. – 3. *Ganong, W.:* Az orvosi élettan tankönyve. Medicina Kiadó, Budapest. 1990, 143-145. old. – 4. *Lakatos T.:* A cyclooxigenáz-gátlók szerepe a mozgásszervi betegségek kezelésében. Gyógyszerészet, 1999, *43*, 283-285. – 5. *Magyar I.:* A belbetegségek elkülönítő diagnózisa I. Medicina Kiadó, Budapest. 1977, 301-305. old. – 6. *Magyar I.:* A belbetegségek elkülönítő diagnózisa I. Medicina Kiadó, Budapest. 1977, 424-426. – 7. *Magyar I., Petrányi Gy.:* A belgyógyászat alapvonalai. III. Medicina Kiadó. Budapest. 1974, 1909-1912. – 8. *Schmidt Zs., Káldy G., Nemesánszky E.:* Időskori rheumatoid arthritises betegek kezelése Reliflex-szel, különös tekintettel a NSAID gastropathiara. Magy. Reumatol., 1998, *39*, 38-40.

(Schneider Ferenc dr., *Budapest*, Frankel Leó u. 17–19. 1027)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyvet a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A könyv második, átdolgozott kiadása nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.



Formátum: 200 x 282 mm *Terjedelem:* 974 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft

Lucetam®

PIRACETAM

injekció és tabletta

Egyedi hatásmechanizmus
Többszintű hatás

Stroke
•
Demencia
•
Vertigo
•
Myoclonus

adagolás:
kezdő adag: 2400 mg/nap
fenntartó adag: 1200–2400 mg/nap
Bizonyos kórképekben nagyobb adagok is alkalmazhatók.



ÚJ KISZERELÉSEK!

További információ:
EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékosztály
1146 Budapest, Hungária krt. 179–187., Tel.: 469-2222, Fax: 383-9259, E-mail: marketing.opr@egis.hu

Dabasi dr. Halász Géza emlékérem

„Az érmészet kiváló, tudós ismerői meghatározták, indokolták az emlékérem mibenlétét, öntörvényét, szerepét, követelményeit és műfaji önállóságát, mely egyben magas rangját is jelenti. Tehát nem miniatűr dombormű, nem kicsinyített képe egy portrénak, képnek. Soha nem juthat eszünkbe egy jó érem szemlélése közben, hogy kicsiny, hogy jobb volna, ha nagy lenne. Tenyérnyi mérete ellenére mindig nagyszabású, monumentális."

Az egyetemes magyar művészet egyik legkitűnőbb alkotója, *Borsos Miklós* „A művészi éremről" című szépséges prózai alkotásából emeltük ki az idézetet.





A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság kedves erkölcsi kötelmének érezte, hogy Emlékérem alapításával járuljon hozzá a kreatív személyiségek megbecsüléséhez. A magyar orvostörténelemben a biztosítási orvostan megalapozója, elindítója *Dabasi dr. Halász Géza* professzor, akadémikus. Adódott tehát a megörökítendő személyiség – s mint előneve mutatja, élete többnyire Pest-Pilis-Solt-Kiskun vármegye kedves településéhez, Dabashoz kötődött. A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság emiatt kérte alapítói csatlakozáshoz a Pest megyei Tisztifőorvosi Hivatalt.

Az Emlékérem alapítási éve 1998. Odaítéléséről a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság elnöksége dönt, évente több személy is részesíthető a kitüntetésben. Az elismerésre bármely társasági tag javaslatot tehet. Átadása évente egy alkalommal történik, a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság kongresszusán (általában június első hetében). Az Emlékérem gondolatának felvetője *Fehér János dr.*, a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság alapító elnöke. Az alkotó *Miletics Katalin* szobrász, éremművész.

Az emlékérem leírása:

Az emlékérem öntött bronz, 90 mm átmérőjű, kör alakú. Az előlap: a bal félben Dabasi dr. Halász Géza jobbra néző portréja, a jobb váll felett a művész monogramja – MKI; a jobb félben szöveg – EMLÉK / ÉREM / DR / HALÁSZ / GÉZA / 1816– / 1888

A hátlapon szöveg: MAGYAR / ÉLETBIZTOSÍTÁSI / ORVOSTANI TÁRSASÁG / és a PEST MEGYEI / TISZTIFŐORVOSI HIVATAL / e sorba vésik a kitüntetett nevét / 1998

Megjegyzendő, hogy az emlékérem igen szép kivitelű, a numizmatika egyik remeke.

Borsos Miklós gondolatait idéztük bevezetésképpen, forduljunk ismét hozzá: „Minden korszaknak megvan az a néhány mestere, akiknek a művei a legnagyobb művészetek rangját képviselik. Befejezésül a magyar érmészetről – egyik művelőjeként – csak néhány szót szólnék. A magyar érmészet nemzetközi viszonylatban általános elismerést érdemelt ki, mind a régmúltban, mind századunkban. Tudnivaló, hogy a szellem kis helyen elfér – sőt, mintha jobban érezné magát, mint a nagy méretekben."

(Megjegyzés. A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság „Élet- és Egészségbiztosítás" című tudományos folyóiratában – 2000. IV. évfolyam, Supplementum 1–4. oldalon – bemutattuk a Dabasi dr. Halász Géza Emlékérem előlapjának fényképét, valamint feltüntettük az 1998-tól 2000-ig terjedő időszak hazai és külföldi kitüntetettjeinek névsorát az adományozás évében.)

Vértes László dr.

Közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető!



Co-Renitec®

Hatékonyan, egyszerűen a veszélyes magasságok ellen

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

*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 Co-Renitec a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.
09-02-CRN-01-H-16-JA

MSD

MSD KFT*
1126 Budapest, Tartsay Vilmos u. 1
Tel.: 2248 253 • Fax: 2248 288

Az Orvosi Hetilap 1901, *30.* számából (485–487)

A nyeregorr plastikus műtevéséről

Török Béla dr. operateur, poliklinikai assistenstől

A traumatikus s a főleg gyakori luetikus nyeregorrnál az orrhát és orrtő eltorzító besüppedésének megszüntetésére régebb idő óta a legkülönbözőbb plastikus műtéti eljárások voltak és vannak alkalmazásban. Ezen eljárások legnagyobbrészt a környezetből vett különféle lebenyek segélyével törekszenek a behorpadt vagy elpusztult vázat pótolni s az orrhátat kiemelni, míg mások e czélból különböző támasztókészülékeket construáltak.

Dieffenbach kisebbfokú besüppedéseknél a nyeregnek megfelelőleg a középvonalban vezetett hörmetszést, a sebszéleket kétoldalt alávájta s a homlokról vett megfelelő börlebeny behelyezése után fölötte a sebszéleket egyesítette. *Thiersch* úgy iparkodott a besüppedést eltüntetni, hogy két a középvonalban nyelezett hosszúkás oldallebenyt képzett az orrhát böréből, az epidermis felületek felsebzése után ezeket a középvonal felé felgöngyölte s az így nyert gerendezetet homlokbörlebenynyel befedte. Hasonlóképen járt el *Mikulicz*, csakhogy a két lebenyt a középvonalban tarajszerüleg összevarrta.

Ugyancsak subcutan lágyrészpárna implantálását czélozzák *Bardeleben*, *Vernenil* s mások eljárásai. Ezen módon azonban tartós eredményt elérni alig sikerült, az implantált lágyrészek hosszabb-rövidebb idő alatt zsugorodtak s a besüppedés újból előállott.

A kiemelt orrhátnak szilárdabb, lehetőleg csontos alapot szerzendő, *Langenbeck* börperiostlebenyt vett a homlokról, ép így *Bardeleben* is. Azonban az átültetett periostlebeny egyáltalán nem vagy csak igen kevés csontújképződéshez vezetett s alig szolgáltatott szilárdabb támasztékot az egyszerü börlebenynél.

Ollier volt az első, ki csonttransplantatioval iparkodott az orrhátat kiemelni, e végből a felső állcsont processus nasalisából képezett csontlebenyt s e fölé helyezett börperiostlebenyt.

Utána *Langenbeck* a foramen pyriforme széleiből kétoldalt képezett csontléczeknek egymáshoz tetőirányosan elhelyezése által törekedett ezen czélt elérni. Ezen eljárásoknál a képezett csontgerendezet szabadon, födetlenül állott az orrüregben, mi hosszas genyedésekhez s a csontléczeknek necrosisához vezetett.

Ennek elkerülésére *König* a csontlebenyt úgy képezte, hogy a homlokból a börrel s periosttal összefüggésben a homlokcsont corticalisából keskeny csontléczet vésett le. Miután az orrol a nyereg legmélyebb pontján át vezetett haránt metszéssel kettévalasztotta, az orr csúcsának a kivánt helyzetbe való le- és kifelé húzásával keletkezett hasadékot ezen lebenynyel áthidalta, akként, hogy a lebeny börfelszine az orrüreg felé volt fordítva. Most a homlokról vett második, csak börlebenynyel a sebet befedte. Igy elérte azt, hogy az implantált csontlécz az orrüreg felől hegesedés elkerülése czéljából ezen egy lebenyt úgy alakította, hogy egy két cm. széles böresonthártyalebenyhez a középen végigvonuló csak ½ cm. széles csontléczet szabott s ezután a csont fölött a kétoldalt túlálló bört egyesitette.

Helferich úgy fedte be a homlokböresontlebenyt, hogy az alávájt orr börét fölötte összevonta.

Schimmelbusch a homlokról vett hosszúkás csontlebenyt a középvonalban megtörte, úgy hogy az tetőszerü alakot nyert s ezt a foramen pyriforme széleire támasztva helyezte el. A lebenyt képzése után csak több héttel, miután felszinén sarjadzás állott be, implantálta; a homloksebet pedig a fej böréből képezett nagy ivalakú lebenyek eltolásával fedte be.

A König-féle eljárással s annak különféle módosításával elérhetett, hogy a besüppedt orrhát tartósan kiemeltetik s a csontlécz újabb besüppedéseknek elejét veszi, de a cosmetikus eredmény gyakran sok kivánni valót hagy, úgy hogy mint *Tillmann* a rhinoplasticáról általában mondja, sok esetben nagyobb öröme telik a műtétben a műtőnek, mint gyógyulás után az eredményben a betegnek. De ha a plastikus eredmény kielégitő is, a homlokon a csonttal összekapaszkodott, kiterjedt torzító hegesedések maradnak vissza.

Ezen torzító hegesedések elkerülésére *Mikulicz* újabban subcutan, illetve subperiostal iparkodik a csontos váz maradványaiból a vázat reconstruálni.

Czerny kisebbfokú nyeregorrnál úgy jár el, hogy a középvonalban vezetett metszés után a bört alávájja, azután az orrcsontokból s az orrszárny porczából két, középen nyelezett, félelliptikus oldallebenyt képez, ezeket a középen összevarrja s most fölötte a bört egyesíti.

Megemlitem még itt *Hardie* eljárását, ki a csontos vázat úgy pótolta, hogy a bal mutatóujj felsebzett hegyét az orr tövén begyógyitotta. A 15. héten azután a benövesztett ujjat a 2. perez közepén amputálta.

Nem vagyunk hiányában az olyan kisérleteknek sem, melyek különféle anyagból készült támasztókészülékeknek az orrüregben való felállitása vagy subcutan implantálása útján törekedtek az orr vázának felépitésére. Igy *Dieffenbach* aranylemezből, *Leisrink* borostyánköből, *Krassin*, *Studjensky* aranydrótból, mások *kemény kaucsukból* szerkesztettek támasztékokat s több esetben kielégitő eredményt értek el.

Israel[1] 1896-ban, midőn egy előzőleg homloklebenynyel eredménytelenül operált nyeregorr utólagos corrigálása képezte feladatát s a csonttal összekapaszkodott kiterjedt hegesedés miatt a homlokról új lebenyt vennie nem állott módjában, egy szellemes új eljárást eszelt ki.

A nyeregnek megfelelőleg két cm.-nyi hosszirányú hörmetszést vezetett, innen a foramen pyriformébe heges kötegek által erősen behúzott orrcsúcsot felszabaditotta, mobilizálta. A sebszéleket kétoldalt alávájta, míg az orr csúcsának a kivánt helyzetbe való ki- s lefelé húzása mellett az orrháton tátongó hasadék már nem keletkezett.

Ekkor a tibia éléről vett 3—3½ cm.-nyi csontléczet, azt az orrcsúcs mobilizálásánál megnyitott orrüregen át a bőr alá tolta. A csontlécz kihegyezett két végének felvételére az orrháton végzett metszésnek két végpontjából úgy fel-, mint lefelé keskeny subcutan járatot készitett, úgy hogy a felső vég az orrcsont előtt volt a bőr alatt szorosan beékelve, míg az alsó az orrcsúcs külső és belső böre közt foglalt helyet.

A cosmetikus eredmény igen jó volt, a csontlécz a sebbe begyógyult s a kiemelt orrhátnak tartós szilárd támasztékul szolgált.

Azóta *Israel* számos esetben járt el hasonlóképen s mindig tartós jó plastikus eredményt ért el.

Lexer[2] a Bergmann-klinikán ezen eljárás szerint operált esetekből szerzett tapasztalatok alapján azt mondja, hogy ha a csontléczek begyógyulása biztositva volna, mindenkor mellőzhetnők a lebenyképzéssel járó plasticát. De mivel az orrcsúcs mobilizálásánál az orrüreg elkerülhetetlen megnyitásával mindig egy része a behelyezett csontléczeknek fedetlenül marad az orrüreg felől, míg a külső varrat per primam gyógyul, innen genyedés állhat be, melynek a csontlécz lassan áldozatul esik, elhal s részenként az orrüregen át kilöketik.

Jansen utóbb három esetben végezett hasonló műtétet, egy traumatikus s két luetikus nyeregorrnál, s daczára, hogy különösen az utóbbiaknál nagyfokú besüppedés volt jelen, az orrcsúcs

[1] Közlemény *Jansen* berlini poliklinikájáról fül- és orrbetegek számára.

[1] Archiv. f. klin. Chirurgie, 37. kötet.
[2] Bergmann, Handbuch der prakt. Chirurgie, 1900.

állhat be, melynek a csontlécz lassan áldozatul esik, elhat s részenként az orrüregen át kilöketik.

Jansen utóbb három esetben végezett hasonló műtétet, egy traumatikus s két luetikus nyeregornál, s daczára, hogy különösen az utóbbiaknál nagyfokú besüppedés volt jelen, az orresúcs kiemelésére egyszer sem volt szükség az orrüreget kivülről megnyitni. Az implantált csontlécz két esetben per primam begyógyult, egy esetben a gyógyulás elodáztatott az által, hogy a bör fillérnyi területen elhalt, valószinüleg vékonyabb rétegben lévén lepraceperálva s talán a csontlécz felett való összevarrásnál kelletténél nagyobb feszülés alá helyeztetett.

Kétségtelen, hogy az esetek jó részében ezélt lehet érni az orrüreg megnyitása nélkül s ha az orresúcs behúzódása a fornyriformeben oly nagyfokú, hogy mobilizálása az orrüreg megnyitása nélkül nem lehetséges, nem érnénk-e el kisebb hegesedés visszahagyásával eredményt, ha az orresúcs kiemelése után keletkezett hasadékot, egy a közvetlen közelből az orrszárnyról vett börlebenynyel hidalnók át, mely defectus igen könnyen pótolható a felpraceperált pofa börének eltolása által, mint ha a homlokról vett lebenynyel operálunk. Igy az orrüreg ismét bezáratván, a csontlécz nem fog abban szabadon feküdni.

Különben *Israel* tanár, ki oly szives volt nekem műtéteinél tett tapasztalatairól felvilágositást adni, sohasem észlelte a behelyezett csontléczneк a *Lexer* által említett okból még csak részleges elhalását sem.

Az orrüreg műtét előtt gondosan tisztitva lévén s utána jodoformgazezel tamponáltatván, a födetlen csontfelszin rövidesen sarjakkal leboritttatott és minden egyes esetben teljesen begyógyult.

A mi a csontléczneк begyógyulás után való viselkedését illeti, *Israel* említett esetében több hónappal a gyógyulás után az első műtét alkalmával transplantált börlebenyből excisiokat volt kénytelen végezni s ez alkalommal a csontléczet két izben szabaddá tette, a mikor is külleme a normalis élő csonttól eltérőnek nem mutatkozott. Azóta több éven át volt immár alkalma ezen eljárás szerint műtett betegeket megfigyelnie, a csontlécz állandó jó támasztékot képezett, a börön át változatlan dimensioban jól kitapintható volt, resorptionak nyoma sem mutatkozott.

Eiselsberg[3] a gyógyulás után Röntgen-sugarakkal tett vizsgálatokat s a csont mindenkor tisztán látható volt.

Ruge[4] decalcinált csontot implantált. *Eiselsberg* egy esetében a csontlécz a műtét alkalmával a földre esett, öt perczenyi kifőzéssel sterilizáltatván, zavartalanul begyógyult. Egy másik esetében, klinikáján ez irányban kedvező eredménynyel végzett állatkisérletek alapján, hullakoponyából vette a csontdarabot, miután ezt előzőleg két órán át kifőzte, itt is tartós, zavartalan begyógyulás következett be.

[3] Deutsche med. Wochenschr. 1901. 3.
[4] Centralblatt f. kl. Chirurgie. 1901. 10.

Legújabban *Israel* a bordaporczból kimetszett léczneк implantálásával tett kisérleteket, mivel ez a csontléczné sokkal könnyebben modellálható. Vajjon a begyógyult porcz ép oly tartós, szilárd támasztékot fog-e szolgáltatni, ennek megitélésére még nincsenek biztos megfigyelései.

Röviden fel akarom említeni a műtét menetét, mint azt *Jansen* esetében végezte. Szorgos desinfectio után bőrmetszés az orr tövétől az orrháton, illetve nyeregháton végig a középvonalban egész 1½—2 cm.-rel az orresúcs fölé. Ezután a bört lehetőleg sok böralatti szövet megtartásával kétoldalt alápraceparálja, ép igy a metszés két végpontján úgy az orr tövén, mint a csúcson mintegy 1 cm.-nyire. Az egy-két kisebb edényből való vérzést torsio útján előállitja, a sebet tamponálja s comprimálja. Most a crista tibiae középső harmadából az orrháton végzett metszésnél 2—3 cm.-rel hosszabb, periosttal fedett csontléczet vés ki. A léczet úgy formálja, hogy egy mintegy egy cm. magas egyenoldalú háromszögalapú hasábot képez, a háromszög csúcsának megfelelőleg a tibia éle haladván. A csontlécz csontcsipő és olló segélyével, különösen két végén a méretekhez idomittatván, az orrsebbe helyeztetik alapjával lefelé, felső és alsó vége az alávájt bör alá tolatik s a crista tibiaenak megfelelő él képezi a leendő orrhátnak élét. A sebszélek vékony selyemvarrattal gondosan egyesittetvén, az orrüreget szorosan kitamponálja.

A gyógyulás alig szembeötlő linearis heg visszahagyásával következett be, a besüppedés teljesen kiegyenlittetett, az orrhát profilban egyenes vonalat képezett. A betegek az eredménynyel rendkivül meg voltak elégedve.

A léczneк ilyen egész szabadon való implantálásánál azonban, daczára, hogy a nyereg teljesen áthidaltatik, sokszor az orr gyógyulás után többé-kevésbbé, különösen a csúcsán le van lapulva.

Fokozottabb, tartós kiemelés érhető el, ha a lécz felső végét fixáljuk. E végből Israel többször az orr tövére a homlokról subcutan vett periostlebenyt hajtott le s a lécz felső végét ebbe bevarrta. Talán még szilárdabban fixálhatnók a léczet, ha az orrcsontok fölött a periostot középen felhasitanók, kétoldalt leemelnők, azután az orrcsontok felületes levésése után a laposra formált felső végét a léczneк csontvarrattal rögzitenők s e fölött a periostot ismét összehúznók. Az orrcsontok elpusztulása esetén talán a felső vég az orr tövének megfelelőleg subperiostal a homlokcsontba volna beékelhető.

Eiselsberg az orrháton végigvonuló linearis heg elkerülésére az orr gyökén végezett ∧ alakú bőrmetszést, innen a bört az orr csúcsáig keskeny késsel óvatosan alávájta s igy fölülről tolta a bör alá a csontléczet.

Ha végig tekintünk a különféle műtéti eljárásokon, úgy nyeregorrnál épen megtartott lágyrészorr mellett az *Israel-féle eljárást* kétségtelenül a legrationalisabbnak kell tartanunk, egyszerü eszközökkel a czélnak legjobban megfelel, kiméletes beavatkozás, a legjobb, tartós plastikus eredménynyel jár, mindenféle corrigáló utóműtétet fölöslegessé tesz és semminemü eltorzító hegesedést az arczon nem okoz. Azt hiszem, eddig nem részesült az öt joggal megillető méltatásban.

Kommentár

Orvostörténeti érdekesség, hogy Török Béla dr. 100 éve irt közleménye után két évvel, 1903-bn megalapitotta a Szent János Kórház fülészeti járóbeteg-ellátását, majd 1913-ban létrehozta a kórház fülészeti osztályát, mely felszereltségével és szakmai munkájában Európa legjobbjai közé tartozott.

A cikk a traumatikus és főleg gyakori lueticus nyeregorr műtéti korrekciójáról, a megoldások sokaságáról szól. 2001-ben a lueticus nyeregorr nagyon ritka, legtöbbször a maxillofacialis és frontobasalis sérülések következtében kialakult orrdeformitások adnak feladatot az orrsebésznek.

100 évvel ezelőtt is ugyanaz volt a három alapelv: orrhátot képezni, rögzíteni az implantatumot nyálkahártyával, bőrrel vagy csont-porchártyával fedni, valamint a legtöbb esetben az orrcsúcs megemelése is szükséges.

A szerző elveti azokat a próbálkozásokat, amelyek csak a környezetből vett lágyrészpótlást használják, külső feltárásból. Ezeket a műtéteket legtöbbször torzító hegesedések követték, szilárdabb támasztékra volt szükség. Nem váltak be azok az eljárások, melyek az orrközeli csontrészek (processus nasalis, homlokcsont stb.) alkalmazásával akarták a nyeregorrt korrigálni, de már ekkor is sikerült ún. „graft" alkalmazásával támasztékot biztosítani.

Már 100 éve is próbáltak szövetbarát idegen anyagokat implantálni, aranylemezt, borostyánkövet, kaucsukot. Az arany ma is használatos protetikai fém több szakterületen is.

A szerző a cikk nagyobbik részében *Israel* 1896-ban leírt eljárását tartja a legjobb megoldásnak, mely

szerint a tibia éléről vett 3–4 cm-nyi, periosteummal bevont csontlécet használ a pótlásra úgy, hogy az orrháton subcutan járatot képzett, és ebbe helyezte be a csontlécet. Az eljárás előnye, hogy rögzítés ritkán szükséges, az orrhát bőre és az orrnyálkahártya nem nyílik meg. Így a necrosis esélye minimális és a kozmetikai eredmények igen jók és tartósak.

Ma is használatosak azok az eljárások, mely szerint a szerző bordaporcot, esetleg nem élő csontot használ, itt már felmerül az ún. „csontbank" lehetősége is.

A már akkori jó plasztikai eredmények birtokában is egyetért *Tillmann* vélekedésével, hogy „sok esetben nagyobb öröme telik a műtétben a műtőnek, mint gyógyulás után az eredményben a betegnek". Ez a 2000-es években operáló orvosnak is tanulságos irónia.

Ha mai szemmel végigtekintünk a különféle műtéti eljárásokon, egyet kell érteni Török Béla dr. megállapításával, mely szerint az Israel-féle eljárás igen ésszerű, egyszerű, kíméletes beavatkozás, tartós eredménnyel jár, utóműtét ritkán szükséges, torzító hegesedést nem okoz. Ezért Török Béla dr. megjegyzését, mely szerint ez az eljárás nem részesül azt joggal megillető méltatásban, az elmúlt évszázad megcáfolta. A mai napig is megvan ennek a műtétnek a megfelelő helye a rhinoplasticai eljárások közt.

Szabó Iván dr.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Andrew R. Houghton • David Gray

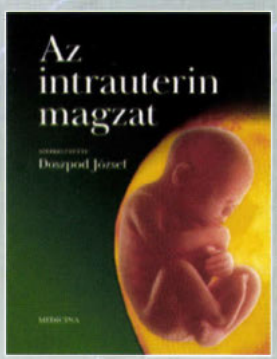
Az EKG helyes értelmezése

Fordította: Prónai László



Az elektrokardiográfia egyike a leggyakoribb vizsgálatoknak. Helyes értékeléséhez megfelelő alapismeretekre van szükség, amely magától értetődő az EKG-t nap mint nap értékelő kardiológus számára. Ezzel szemben még az alapvető EKG-eltérések is igen nagy kihívást jelentenek az e téren képzetlen, vagy nem kellően gyakorlott, de a betegekkel mindennap közvetlen kapcsolatba kerülő orvosnak, medikusnak – nekik ajánljuk a könyvet.

Formátum: 126 × 197 mm
Terjedelem: 270 oldal
Bolti ár: 2700 Ft



Az intrauterin magzat

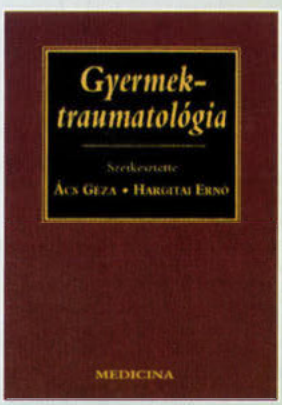
Szerkesztette: Doszpod József

A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhest érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 × 250 mm *Terjedelem:* 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

Gyermektraumatológia

Szerkesztette: Ács Géza • Hargitai Ernő



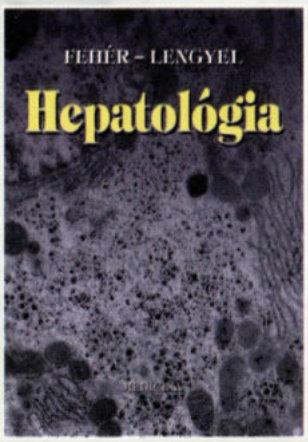
A hatvankét fejezetből álló könyvben a koponya, a gerinc, a mellkas, a has és a végtagok sérülései mellett a szerzők foglalkoznak a határterületekkel: kézsebészeti, szemészeti, fül-orr-gégészeti, radiológiai, oxiológiai, idegsebészeti, sőt rehabilitációs kérdésekkel is.
E sokszerzős munka jól használható a rezidensi alapképzésben és a szakorvosi továbbképzésben egyaránt.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 932 oldal *Bolti ár:* 12 400 Ft

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

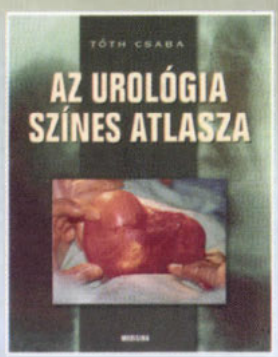
Hepatológia

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

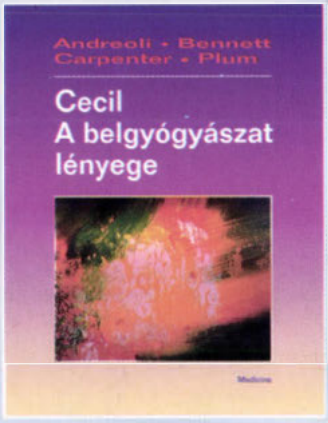
A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját,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

Andrológia

Az androgének és a penis erectió-ja: bizonyíték a szabad tesztoszteron és a cavernosus vasodilatatio direkt kapcsolatára erectilis dysfunctióban. Aversa, A. és mtsai (Cattedra di Andrologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Universita „La Sapienza", Roma, Olaszország): Clin. Endocrinol., 2000, *53*, 517-522.

Az androgének lényegesek a nitrogén által közvetített erectilis aktivitás fenntartásában, a libido fenntartásában és az ember erectilis képességének szabályozásában. Normális egyénben kapcsolat van a biológiailag elérhető tesztoszteron mennyisége, valamint az éjszakai peniserectio gyakorisága, tartama és foka között. Az androgének lényegesek a nitrogén-oxid által közvetített erectilis activitás fenntartásában. A dihidrotesztoszteron a fő androgén, amely a hímveszőn belüli neuronalis nitrogén-oxid-szintézis stimulációjában vesz részt. A penisben a tesztoszteron főleg a simaizom sejtekben lévő androgénreceptorokra fejti ki a hatását.

A szerzők 52 pszichogén erectilis dysfunctióban szenvedő beteget vizsgáltak. Az erectilis dysfunctio pszichogén voltára utaltak a rigid erectiók és a normális véráramlás-sebességi hullámformák indexei a barlangos testekben. Az impotens betegek hormonértékei hasonlók voltak, de a tesztoszteronszint az arterialis és vénás elzáródás eseteiben alacsonyabb volt.

Ismeretes, hogy a tesztoszteron és anyagcsereterméke, az alfa-dihidrotesztoszteron serkenti a neuronalis nitrogén-oxid gén expresszióját és növeli a barlangos testek és a hímvessző artériák által termelt nitrogén-oxid mennyiségét az erectio alatt. Az erectilis dysfunctióban szenvedő férfiak szérumtesztoszteron-szintje általában alacsony, és ilyenkor a tesztoszteron adása visszaállítja a szexuális képességét. Az androgéneknek fontos szerepük van a penisben a simaizomfunkció szabályozásában.

Jakobovits Antal dr.

Belgyógyászat

Vízvisszatartás és aquaporinok szívelégtelenségben, májbetegségben és terhességben. Schrier, RW., Cadnapaphornchai, MA., Ohara, M. (Dept Med., Univ. Colorado Sch. Med. Denver, Colorado 80262, USA): J.R.Soc. Med. 2001, *94*, 265-269.

A vízvisszatartás gyakran nagyobb mérvű, mint a nátriumé szívelégtelenségben, májbetegségben és terhességben. A hyponatraemia rossz prognózist jelez szívelégtelenségben, májbetegségben. Mindhárom állapotban a plazmavolumen (PV) fokozott, amivel normálisan megnövekedett vizkiválasztás járna. Így nem a PV, hanem valamilyen egyéb jelzés közvetíti szívelégtelenségben, májbetegségben és terhességben a víz visszatartását.

A só és vízvisszatartás régebben feltételezett mechanizmusai között számon tartják *szívelégtelenségre* vonatkozólag a „backward vs. forward failure"-t (a hátrafelé, ill. előrefelé elégtelenség), *cirrhosisra és terhességre* vonatkozólag az „overfill vs. underfill"-t (a túltöltés ill. alultöltés) hipotéziseit.

A „hátrafelé elégtelenségben" a vénás nyomás fokozódásai transsudatiót okoz az intravascularis térből az interstitialis térbe. A következményes PV-csökkenés renalis Na és vízvisszatartást idéz elő. Csakhogy ez a hypothesis nem összeegyeztethető a PV fokozódás tényleges leletével. Az „előrefelé elégtelenségben" a szívbaj csökkent veseperfusiót okoz, ami Na és vízvisszatartással jár és növeli a PV-t.

Cirrhosisban az „alultöltés" elmélet szerint a portalis hypertensio transsudatiót okoz a hasba, ascites halmozódik fel. Ez csökkenti a PV-t és vezet Na és vízvisszatartásra. A „túltöltés" szerint hepatorenalis reflex utján következik be a vízvisszatartás és PV-emelkedéssel jár.

Terhességben a „túltöltés" az osmoticus és térfogatszabályozási küszöb megváltozásának eredménye. Ezt követi a Na és vizvisszatartás, a PV-emelkedés, ami transsudatiót okoz az intravascularis térből az interstitialis térbe; a következmény oedema. Ezzel szemben a hypoosmolalitás a gyakori, ami inkább az „alultöltés" elmélettel van összhangban.

Az *újabb kutatások*, amelyek megváltoztatták gondolkozásunkat és eligazítottak a fenti, régebben proponált elméletek vonatkozásában a következők. A legfontosabb az érzékeny vasopressin immunoassay bevezetése. Ezt követte annak felismerése, hogyan segíti elő a koncentrált vizelet képződését a vasopressin. Az első lépésben azáltal, hogy kötődik a gyűjtőcsatornácskák basolateralis membránjában az ún. „V_2"-receptorokhoz, majd az ún. vízcsatornácskák, az aquaporinok keletkezéséhez vezet. Utoljára de nem utolsósorban felfedezték a vasopressin farmakológiai antagonistáit, melyek képesek felfüggeszteni a hormon antidiureticus hatását. Ezen felismerések és kísérletes módszerek felhasználásával a szerzők kidolgoztak egy új hipotézist, amellyel a szívelégtelenségben, májbetegségben és terhességben észlelhető vízvisszatartás mechanizmusát magyarázzák. Ennek a hipotézisnek a lényege az „arterial underfilling", vagyis az érrendszer verőeres részében bekövetkező elégtelen töltődés. Ehhez tudnunk kell, hogy a PV 85%-ban az alacsony nyomású vénás oldalon, míg 15%-ban az arteriás oldalon helyezkedik el. Ezért lehetséges, hogy a teljes vértérfogatot illetően expanzió áll fenn, miközben a vese az artériás oldalon csökkent töltést érzékel, ami a legfontosabb afferens jelző a renalis Na és vízretenció számára. Az alacsony perctérfogatú szívelégtelenség nyilvánvalóan eredményezhet alacsony artériás telődést. Terhességben és májcirrhosisban viszont ismerjük, hogy a perctérfogat magas. Ezekben az állapotokban fellelhető szisztémás artériás vasodilatatio következménye a perctérfogat emelkedése, ami az alultöltöttséget hivatott kompenzálni. Utóbbit érzékelik a baroreceptorok a kamrákban, a carotisban és az aortaívben. Aktiválják a sympathicus idegrendszert és a renin–angiotensin–aldosteron-rendszert, valamint a vasopressin nem osmoticus felszabadulását. A vasopressin pedig a fent részletezett módon hat a V_2-receptorokra, elősegíti az aquaporinok képződését, és létrehozza (az aránytalan fokú) vízreabsorptiót vagyis a hyponatraemiát. A magas vasopressinszintet radioimmuno-assay-vel kimutatták, az aquaporin megnövekedett termelését bebizonyították és a

keletkezett hyponatraemiát (fokozott vízkiválasztás útján) vasopressinantagonistával megszüntették. Ez alól csak a terhességben észlelt hyponatraemia volt kivétel. Ezt ugyanis nem csak a renalis vízkiválasztás csökkenése, hanem feltehetőleg a polydipsia is okozza. Azt, hogy hogyan jön létre terhességben és májcirrhosisban az artériás „alultöltöttség", vagyis a szisztémás artériás vasodilatatio nitrogén-oxid (NO-) szintáz-inhibitor (L-NAME) állatkísérletes alkalmazásával bizonyították. Ennek hatására májcirrhoticus patkányokban megszűnt a hiperdinamikus keringés, fokozódott a Na- és vízkiválasztás, lecsapolódott az ascites és rendeződött a hyponatraemia. Hasonlót észleltek vemhes állatok kezelése során is, bár a hyponatraemia korrekciója nem következett be.

A szerzők konklúziója az, hogy a csökkent perctérfogat avagy a perifériás vasodilatatio miatti artériás alultöltöttség az a közös mechanizmus ami a tárgyalt kórállapotokban fokozza a renalis Na és vízretenciót. A perifériás vasodilatációt feltehetőleg a megnövekedett NO-termelés idézi elő májcirrhosisban és terhességben. Fokozott mennyiségű vasopressin termelődik, ami a vese gyűjtőcsatornácskáinak V_2-receptoraihoz kötődve több aquaporin keletkezéséhez, vízretencióhoz és hyponatraemiához vezet.

Radó János dr.

Családorvostan

Az ischaemiás szívbetegség másodlagos prevenciójában alkalmazott három módszer randomizált kontrollált összehasonlító elemzése családorvosi praxisokban. Moher, M. és mtsai (Dept. Of Primary Health Care, Universyti of Oxford, Institute of Health Sciences, Oxford, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 1338-1342.

A koszorúér-betegség megállapítása a betegre nézve egyben azt is jelenti, hogy fokozottabb a veszélye a halálos vagy életveszélyes vascularis történések kialakulásának (vascularis eredetű halál, nem halálos myocardialis infarctus, illetve stroke). Hatékony klinikai nyomon követéssel és megelőző intézkedésekkel azonban ez a veszély csökkenthető. Ugyanilyen tény sajnos, hogy a nyomonkövetés sem a kórházak, sem az alapellátás szintjén nem megfelelő.

Az elmúlt év során az angol egészségügyi szolgálat felmérte azokat a lehetőségeket és módszereket a családorvoslás terén, melyekkel a cardiovascularis betegségek megelőzését javítani lehetne. A cikk szerzői közül három módszer randomizált kontrollált tanulmányban történt összehasonlításának eredményeit közlik.

Az egyik módszer szerint az adott praxis cardiovascularis morbiditási adatait kigyűjtik, és elemezve visszajutattják a praxisokhoz (audit-feedback módszer). A morbiditási adatok mellett a három prevenciós terápiás módszer (antihypertensiv kezelés, thrombocitaaggregatio- és lipidszintcsökkentő kezelés) adatait is megkapták. Ezen felül a praxisok számára más kollégák anonim adatait is rendelkezésre bocsátották összehasonlítás céljából. Az adatok birtokában kellett belátásuk szerint a szekunder prevenció lépéseit megtervezni.

A második csoport szintén megkapta a fent említett adatokat, emellett azonban a praxis számára egy útmutatást is adtak, hogyan történjen a betegek nyomon követése (a visszarendelés és a betegregisztráció vonatkozásában). A rendszer működtetését a családorvosok végezték (recall to general practitioner system, GP recall group).

A harmadik módszer az előzőhöz hasonló, csak a gyakorlati kivitelezés az asszisztensek feladata volt. Előzőleg a praxis tagjaival a betegregisztráció és -követés javasolt rendjét ismertették. Ezt követően az orvos és az asszisztens kidolgozta a konkrét praxisra vontakozó szabályokat. A nyomon követést a nővér végezte (recall to nurse system). A vizsgálatba 21 praxist vontak be, 18 hónap volt a nyomonkövetés ideje. A cél a megfelelően nyomon követett betegek arányának vizsgálata volt. Ebbe a kategóriába azok a coronariabeteségben szenvedő betegek (akut myocardialis infarctus, stabilis angina pectoris, revascularisatiós műtét az anamnézisben; azokat a betegeket, akiknek mellkasi fájdalom volt az anamnézisben, de antianginás kezelést nem kaptak nem vették be a tanulmányba) kerültek, akiknek

– a diagnózis pillanatában mértek vérnyomást; 140/90 Hgmm feletti érték esetén az elmúlt két évben volt vérnyomáskontrolljuk,

– szérumkoleszterin-szintjüket a diagnózis felállítása óta mérték, és ha az 5,5 mmol/l vagy magasabb volt, az elmúlt két évben legalább egyszer történt kontroll,

– dohányzási szokásait az elmúlt két évben detektálták.

E feltételek meglétét az ún. első ellenőrzés (audit) során mérték fel. A második ellenőrzés során szintén ezeket a szempontokat figyelték, emellett másodlagos ellenőrzési szempont volt az antihypertensiv, thrombocytaaggregatiót gátló és lipidszintcsökkentő kezelés felmérése is.

A második ellenőrzést követően a betegeket behívták saját praxisukba egy ellenőrző vizsgálatra, melyet egy olyan nővér végzett, aki a vizsgálat ismérveiről nem tudott. A kontroll során kétszeri nyugalomban történt vérnyomásmérésre, szérumkoleszterin- és kotinin- (az aktuális dohányzási szokásra utal) vizsgálatra került sor. A laboratóriumi vizsgálatokat minden esetben ugyanaz a laboratórium végezte.

Az eredmények azt mutatták, hogy a követés minősége mindhárom csoportban javult. Legkevésbé az audit-feedback csoportban, jobban az orvosok által ellenőrzött csoportban és legjobban a nurse recall csoportban, azonban a két utóbbi csoport közt nem volt szignifikáns különbség. A három gyógyszercsoport felírásában bekövetkezett változást elemezve azt találták, hogy a vérnyomáscsökkentők elrendelésében nem volt különbség a csoportok között. Ugyanígy a lipidcsökkentők felírása is körülbelül azonos mértékben emelkedett. Érdekes azonban, hogy az összes beteg közül 172 olyan beteg volt, akinek a szérumkoleszterin-szintje magasabb volt, mint 6 mmol/l, és mégsem kapott gyógyszeres kezelést (ez a szám a 6 mmol/l, szérumkoleszterinszint feletti betegek 46%-a!).

A thrombocitaaggregatio-gátló kezelés elrendelése is növekedett, minden csoportban azonos mértékben. A szerzők a vizsgálat alapján a következő következtetéseket vonták le: A megfelelően kialakított páciensregiszter és a megfelelően megtervezett nyomon követés lényegesen javítja a másodlagos prevenció minőségét. Jól tervezett rendszer alapján történt megelőző tevékenység esetén az asszisztensek által végzett munka hatékonyabbnak mutatkozik. A miértek megválaszolása közelebb vezethet a tökéletes betegkövetés módszeréhez.

Móczár Csaba dr.

Kerékpárkormány okozta sérülések késői jelentkezése gyermekekben. Lam, J. P. H. és mtsai (Dept. of Paediatric Surgery, Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh. E H9 1LF, Anglia): BMJ., 2001, *322*, 1288-1289.

A dolgozat főleg általános orvosok érdeklődését célozza. A kerékpárkormány által okozott tompa hasi ütések lehetséges komoly belső szervi sérülései a gyermeksebészek által jól ismertek. Azonban a beteg a baleset után gyakran nem közvetlenül gyermeksebészhez kerül, az anaemiát nem okozó belső sérülések gyakran kerülnek hosszabb-rövidebb időveszteséget okozó megfigyelésre. Ez nemzetközi tapasztalat.

Ezen igyekszik változtatni egy-egy ilyen, főleg általános orvosoknak szóló folyóiratban megjelenő, esetismertetéssel is illusztrált közlemény.

Jelen dolgozatban szereplő 2 beteg közül a pancreasrupturás 18 nap múlva, a vékonybél teljes átszakadását elszenvedett pedig 36 óra múlva került csak sebészi vizsgálatra és természetesen utána műtétre. Mindkét beteg műtét után gyógyult.

Következtetésül a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az általános orvosok sokkal érzékenyebbek esetleges vérveszteségre, amit főleg máj-, lép- és veseruptura okoz, mint csak helyi, jelen esetekben hasi klinikai jelekre. Továbbá éppen a kerékpárkormány által okozott trauma kicsinek látszik, de mégis súlyos belső sérüléseket okozhat.

Általános orvosok számára megfelelő figyelemfelkeltő, továbbképző cikk.

Kontor Elemér dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Élő baktériumflórás tej hosszú távú fogyasztásának hatása a közösségbe járó gyermekek infekcióira: kettős vak, randomizált vizsgálat. Hatakka, K., Savilahti, E., Pönka, A. és mtsai (Foundation for Nutrition Research, PO Box 30, FIN-00039 Helsinki, Finnország): BMJ 2001, *322*, 1327-1329.

A közösségbe járó gyermekeknek 1,5–3-szor több infekciója jelentkezik, mint akik otthon vannak. A probiotikumok – ilyen a Lactobacillus rhamnosus GG, ATCC 53103 is – megőrzik a bélflóra egyensúlyát, befolyásolják az immunválaszt egyrészt az antitesttermelés serkentése, másrészt a fehérvérsejtek phagocytaaktivitásának növelése révén. Korábban már igazolták a Lactobacillus GG jó hatását a rotavírusenteritisek megelőzésében, az abból való gyógyulásban, illetve az antibiotikumok okozta dysbacteriosis kezelésében.

A szerzők a probiotikus tej 7 téli hónapon keresztüli fogyasztásának hatását vizsgálták a gastrointestinalis és légúti infekciók gyakoriságára közösségbe járó gyermekek között.

Helsinki 18 gyermekintézményébe járó 1–6 év közötti kisgyermekeket vontak be a vizsgálatokba. 282 gyermek Lactobacillus GG-t tartalmazó tejből heti 5 alkalommal legalább napi 200 ml-t fogyasztott, a kontrollcsoportba 289 kor, nem, szocio-ökonómiai helyzet szempontjából hasonló gyermek került. A szülők 7 hónapon keresztül naplót vezettek a gyermekek légúti és gastrointestinalis betegségeiről, illetve az antibiotikumszükségletről. A Lactobacillus GG-t tartalmazó tejet kapott csoportban kevesebb volt az infekciós betegnapok száma, de a különbség nem volt szignifikáns. A közösségből való hiányzás alacsonyabb volt a probiotikumot fogyasztó csoportban (4,9 nap), mint a kontrollok között (5,8 nap, $p = 0,03$). Kevesebb gyermeknek volt felső légúti hurutja és kevesebb antibiotikumot írtak fel az élő baktériumflórás tejet fogyasztók csoportjában. Szignifikáns negatív korrelációt találtak az elfogyasztott probiotikum mennyisége és a gastrointestinalis tünetek nélküli napok között ($r = -0,17$, $p = 0,007$). Sem a probiotikus, sem a kontroll tej nem változtatta meg a gyermekek székletének gyakoriságát és konzisztenciáját. Az eredményeket némileg befolyásolhatja, a csoportok közötti különbséget csökkenti az a tény, hogy a kontrollcsoportban levő gyermekek 15%-ából is kimutatható volt a Lactobacillus GG (típusú) baktérium, mely valószínűleg a Finnországban igen népszerű élőflórás tejtermékek otthoni fogyasztásából adódott.

A közösségbe járó gyermekek légúti infekcióinak megelőzésére alternatív lehetőségekre van szükség. A probiotikus tej adása egyszerű, mellékhatások nélküli módja ennek. Rendszeres, hosszú időn keresztül történő alkalmazása kismértékben csökkentette a légúti infekciók gyakoriságát.

Hidvégi Edit dr.

A gyermekkori ismétlődő hasi fájdalom felnőttkori kimenetele. Campo, J. V. és mtsai Pediatrics, 2001, *107*, 167.

A szerzők 28 fiatal felnőttet vizsgáltak, akiknek 6 és 17 éves koruk között ismétlődő hasi fájdalma volt. A fiatal felnőtteknek, akiknek előzőleg ismétlődő, orvosilag megmagyarázhatatlan hasi fájdalmai voltak, később is szorongásos tünetei, hipochonder képzelgései voltak, szociális funkciójuk gyengébb volt, pszichoaktív gyógyszerekre rosszabbul reagáltak. A megfigyelések arra utaltak, hogy a gyermekkori ismétlődő hasi fájdalom hajlamot jelez élethosszig tartó pszichiátriai rendellenességekre, depresszióra, migrainre.

A gyermekkori ismétlődő hasi fájdalom erős társulást mutat a fiatal felnőttkori szorongással. A tüneteket mutató gyermekek lehetséges, hogy speciális kockázatnak vannak kitéve, ezért már kezdetben pszichiátriai rendellenesség irányába kell őket vizsgálni.

Jakobovits Antal dr.

A húgycső hátsó részében levő billentyű sebészeti megoldása magzatban; világrajövetel utáni hosszú távú kimenetel. Holmes, N. és mtsai. Pediatrics, 2001, *107*, 169.

A szerzők 1981–1999 közti kórlapokat nézték át. 40 magzaton végzett sebészeti beavatkozást találtak, közülük 36 foetuson végzettet. Világrajövetel után az urethra posterior billentyűt 14 betegben mutatták ki. Minden esetben a magzati vizelet elektrolitvizsgálata kedvező eredménnyel végződött. A beavatkozások átlagos középideje 22,5 hét volt. Az eljárások: cutan ureterostomia: 1 eset, magzati hólyag marsupialisatios: 2, billentyűablatio a méhen belül: 2, vesicoamnialis katéter behelyezése: 9. Hat magzat meghalt terminus előtti koraszülés és respiratiós elégtelenség következtében. Egy terhességet megszakítottak. A maradék 8 élő magzat átlagos követési ideje 11,6 év. Idült vesebetegsége volt kóros szérumkreatininnel 5 betegnek, két betegnél vesetranszplantációt végeztek és egy a közlés idejében donorra vár.

Az urethra posterior billentyű sebészi megoldása jelentős magzati kockázatot jelent, melynek magzati mortalitása 43%. A kimenetel hosszú távon azt mutatja, hogy a beavatkozás a vesefunkció prognózisát nem változtatja meg. Az obstructiv uropathia sebészeti megoldását csak nagyon válogatott esetekben kell elvégezni, olyan magzatokban, akiknek súlyos oligohydramninonjuk és „normálisnak" látszó veséjük van.

Jakobovits Antal dr.

A koraszülés utáni anyatej és a tejpótszer leptinszintje. Resto, M. és mtsai Pediatrics, 2001, *107*, 172.

Az anyatejben lévő leptin az energiaforgalmat és az anyagcserét szabályozza. A szerzők 29 koraszülés utáni anyatejet vizsgálták. A vizsgált személyek 23 és 34 terhességi hét között szültek. A leptinszintet az anyatejben és a koraszülöttek számára előállított tejpótszerben emberi és bovin leptinre fajlagos radioimmuno-assay-vel vizsgálták.

A koraszülés utáni tej átlagos leptinkoncentrációja 5,28 ng/ml. A terhességi kor, a születési súly és a magzat neme nem befolyásolta szignifikánsan a koraszülés utáni tej leptinszintjét, a pasztőrözés azonban jelentősen csökkentette a kimutatható leptinkoncentrációt. A koraszülést követően elválasztott anyatejben a leptinszint nagyon változatos, és hasonló a kihordott terhességek után termelt tejéhez.

A szülés utáni kor nincs hatással a tej leptinkoncentrációjára. A tejpótszerben nincs leptin, de hozzáadható.

Jakobovits Antal dr.

Diagnosztikai kérdések

Megduzzadt ujj és hasfájás. Henderson, M. C. és mtsa (Department of Internal Medicine, University of California Davis Medical Center, Sacramento, USA): Lancet, 2001, *358*, 636.

Egy 52 éves férfinek 3 hónapja megnyomódott, fájt és duzzadt volt a jobb kéz IV. ujja. Időnként alhasában fájdalmat érzett. Az utóbbi évben valamelyest soványodott.

A jobb kéz IV. ujjának végperce érzékeny, ecchymosisos volt. A radiologiai vizsgálat osteomyelitisre gyanús lyticus eltérést mutatott. Per os antibiotikumokat adtak. A vérkép vashiányos anaemiát jelzett. Colonoscopiát javasoltak.

Három hét múlva a radiológiai kép rosszabbodott, a végperccsont destructiója fokozódott. A distalis interphalangealis ízületi felszín ép volt. Az ujjat felnyitották és drainálták. A végpercet gennyes kép uralta, amely a distalis interphalangealis ízületet és a középső ujjpercet megkímélte. Az ujjat a distalis ízületben csonkolták. A kórboncnok adenocarcinoma-metastasist igazolt.

Csontáttét gyakran észlelhető előrehaladott tüdő-, emlő-, prostata-, vese- és pajzsmirigyrákban. Acrometastasis (áttét a kézben és a lábban) 1% alatt fordul elő, és a rejtett rosszindulatú betegség első megnyilvánulása lehet. A radiológus osteomyelitissel tévesztheti össze, mert mindkettő osteolyticus folyamat. Metastasisban kifejezettebb a destructio, nincs periostoealis reakció és nem lépi át az ízfelszint.

A hasfájás és az anaemia alapos vizsgálata korábban feltárhatta volna a primer daganatot.

Kollár Lajos dr.

Az erős dohányos futballrajongó, akinek epilepsziás rohama lett. Schucher, B. és mtsai (Departments of Internal Medicine and Diagnostic Radiology, Municipial Clinic of Lüneburg. Department of Pulmonary Diseases, Allgemeines Krankenhaus, Hamburg, Németország): Lancet, 2001, *358*, 206.

A korábban egészséges 43 éves férfi a futballpályán epilepsziás rohamban összeesett. Évek óta napi 30 cigarettát szív, 3 hónap óta köhög. Idült periodontitisen kívül más eltérést nem találtak. Fvs.-száma 19 300, CRP 27 mg/l, ALT 41 U/1. Az agyi MRI a bal parietalis lebenyben két üreges masszát jelzett, vékony tokkal és oedemás környezettel. A mallkas-röntgenfelvétel a bal hilusban masszát és az apicalis lebenyben homályt észlelt. A bronchoszkópia a bal felső lebeny hörgőjében szűkületet mutatott. A biopsia szövettana normális. A hasi UH-vizsgálat a máj bal lebenyében 2,5 cm-es metastasisnak vélt eltérést mutatott.

Feltételezték, hogy a beteg első epilepsziás rohama a bal oldali centrális bronchuscarcinoma agyi (és máj-) metastasisának következménye volt.

Egy másik bronchoszkópia megerősítette a bal felső lebeny bronchusában a szűkületet okozó submucosus tumort, de a szövettan most sem igazolt malignitást. Mediastinoszkópiát készítettek. A biopsia csak differenciálatlan reaktív eltéréseket mutatott. Végül a nyílt műtéttel vett biopsiás anyag actinomycosist derített ki.

Nyolc hónapos penicillin- és metronidazolkezelés után a tüdő és az agyi eltérések normalizálódtak. A májszcintigram szerint a laesio haemangioma. A beteg 3 év után jól volt.

A lassan terjedő actinomycosis a klinikust gyakran félrevezeti. A szerzők által ismertetett esetben a klinikai megjelenés disszeminált bronchusrákot sugallt. Az epilepsziás roszszullét előtt a köhögés volt az első tünet. A központi idegrendszerben ritkán egyes vagy multiplex tályogban jelentkezik, amelyet a CT nem különböztet meg a metastasistól. Az agyi szövődmény magas halálozással vagy marandó neurológiai károsodással jár. A betegben a kombinált gyógyszeres-sebészi kezelés és a dohányzás elhagyása sikeres volt.

Kollár Lajos dr.

Endokrinológia

Az androgének szerepe nőkben. Snyder, P. J. (Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19204-6149, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 1006-1007.

Az androgéneket nőkben a petefészkek és a mellékvesék szecernálják. A menopausa előtti nők petefészek-eltávolítása a szérum tesztoszteron és androszteron koncentrációjának közel 50%-os csökkenését váltja ki, ami arra utal, hogy a két hormont mind a petefészek, mind a mellékvese termeli. A tesztoszteronszekréció a petefészkekben továbbra is fennmarad, de az androszterontermelés nem. A tesztoszteronadagolás növeli a szexuális funkciót. A tesztoszteronkezelés – úgy mint az ösztradiol – a szérum tesztoszteronkoncentrációt a normális szintre emeli, és a szexuális funkció több paramétere növekszik. A dehidroepiandroszteron-kezelés a tesztoszteronkoncentrációt és a szexuális funkció paramétereit is a szubnormális szintről normálisra növeli. Panhypopituitarismusban a fiziológiás mennyiségben adott androgének növelik a libidót, a testi erőt, az izomtömeget és a csont ásványianyag-tartalmat.

Jakobovits Antal dr.

Az emberi magzati here: proliferatív és szteroidtermelő képesség a második trimeszterben. Murray, T. J. és mtsai (Lea R. G.: Division of Maternal-Fetal Biology, The Rowett Research Institute, Greenburn Road, Bucksburn, Aberdeen, Scotland AB21 9SB, Skócia): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85*, 4812-4817.

A magzati here differenciációja a terhesség 6. hetében kezdődik, a herefonalak és interstitium gonad blastemából történő fejlődésével. Az interstitialis Leydig-sejtek differenciációja a 8. héten kezdődik, gyorsan szaporodnak a 18. hétig, amikor a Leydig-sejtek száma platót ér el és ezen a szinten marad a 3. trimeszterig. A Leydig-sejt-hyperplasiás szakasz a magzati tesztoszteronszintézis csúcsával esik össze a 14–18. héten.

A szerzők 13–19. hetes magzatok heréit vizsgálták. Proliferáló sejtmagantigént a Leydig-sejteket tartalmazó interstitialis területben a terhesség 15–17. hetében tudtak immunfestés-

sel kimutatni. A proliferáló interstitialis sejtek száma jelentős változáson megy át a 13–19. terhességi hetekben. Ez összeesik a Leydig-sejt-hyperplasia időszakával. A magzati here fokozott szteroidkiválasztása inkább a Leydig-sejtek növekvő számát, mint a fokozott szintézist tükrözi. Feltételezik, hogy Leydig-sejt-praecursorok vannak az interstitialis régióban a differenciáció előtt, és gyors osztódás után a nem proliferatív szteroidkiválasztó populációba toborozódnak. Az androgének jelentős szerepet játszanak a felnőtt herében zajló apoptosis szabályozásában lehet, hogy hasonló a szerepük a magzatban is.

Az emberi magzat Leydig-sejt-hyperplasiás periódusát jellemzi: 1. a proliferálódó sejtek jelentős számának átmeneti, de jelentős növekedése és 2. az interstitialis sejtek számának szignifikáns növekedése. A 3β hydroxysteroidra nem immunpozitív proliferálódó interstitialis sejtek valószínűleg Leydig-sejt-praecursorok.

Jakobovits Antal dr.

Érbetegségek

Az antineutrophil cytoplasmaticus antitestekkel együtt járó vasculitisek kezelése. Cohen Tervaert, J. W. és mtsai. (University Hospital Maastricht, Dept. Of Clinical and Experimental Immunology, Maastricht, Hollandia): Curr, Op. Nephrol. Hypertens.): 2001, *10*, 211-217.

A Wegener-granulomatosist, a Churg–Strauss-szindrómát, a mikroszkópikus poliangitist és az idiopathiás necrotizáló glomerulonephritist együttesen antineutrophil cytoplasmaticus antitest (ANCA) asszociált vasculitiseknek (AAV) nevezik.

A Wegener-granulomatosist korábban agresszív betegségnek tartották, mely a diagnózis felállítását követő egy éven belül a beteg halálát okozza. Később a cyclophosphamid és prednisolon kombinációjára épülő kezelési stratégia lényegesen megváltoztatta a túlélési esélyeket. Az utóbbi évtizedben felmerült a kérdés, hogy minden esetben szükség van-e erre a kezelési módra. Az Európai Vasculitis Study Group a betegség klinikai megjelenése alapján alcsoportokat képzett abból a célból, hogy randomizált, kontrollált vizsgálatokban döntsék el a különböző gyógymódok hatékonyságát. A kezelést remisszióindukció és fenntartó kezelési formákra osztották

Remisszióindukció:

1. *Generalizált betegség súlyos veseérintettséggel:* Cyclophosphamid 2–3 mg/kg/nap dózisban per os kombinálva 1 mg/kg/nap prednisolonnal. Súlyos extrarenalis manifesztáció (intraalveolaris haemorrhagia) esetén intravénás methylprednisolon lökésterápia plazmacserével vagy anélkül. *Levy* és *Pusey* kimutatta, hogy ez utóbbi a többi betegnél is hasznos lehet. Jelenleg az ún. MEPEX-tanulmány járja körül e kérdéskört.

2. *Generalizált betegség:* A stratégia hasonló a fentihez (cyclophosphamid + prednisolon). A hagyományos kezelési módszer hátránya a nemkívánatos események magas aránya (elsősorban infekciók, leukopenia). Ezt kiküszöbölendő próbálkoztak a lökésszerű cyclophosphamidkezeléssel. Az infekciós arány valóban csökkent, azonban csökkent a remissziós arány is, és magasabb volt a relapsusok száma. A CYCLOPS-tanulmány vizsgálja a két stratégia előnyeit. További ígéretes lehetőség a methotrexat adása.

3. *Korai szisztémás betegség:* A fenti séma, csak a cyclophosphamid dózisa kisebb: 1,5–2 mg/kg/nap. A probléma hasonló, mint az előbbi betegcsoport esetében: a magas infekciós arány. Emellett a solid tumorok gyakoribb megjelenését is megfigyelték (ebben a betegcsoportban több éves, sőt évtizedes gyógyszerszedés is előfordulhat!). Ebben a stádiumban méginkább előtérbe kerülnek az alternatív gyógyszerek, elsősorban a methotrexát. A NORAM-tanulmány vizsgálja, hogy milyen remissziós arány érhető el a methotrexáttal.

4. *Lokoregionális vagy kezdeti fázisú betegség:* Kezdődő Wegener-granulomatosisról akkor beszélünk, ha a légutakban idült granulomatosus gyulladás van, de vese- vagy szisztémás vasculitises érintettség még nincs. Ebben a stádiumban a trimetoprim-sulfamethoxazol (96 mg 2× egy nap) a választandó gyógymód.

Fenntartó kezelés: A prednisolonkezeléssel kapcsolatban a különböző centrumok terápiás szokásai elég eltérőek. A cyclophosphamid fenntartó adagjára nézve viszont pontos protokoll létezik: a remisszió elérését követően még egy éven át a kezdő dózist kell adni, majd ezt 2–3 havonta 25 mg-mal csökkenteni.

Alternatív kezelési módként a fenntartó terápiában szóba jöhet az azathioprin (hatékonyságát a CYCAZAREM-tanulmány vizsgálja), a methotrexát és a cyclosporin. További kezelési stratégiai lehet, hogy a kezelést, 12–18 hónappal remisszió elérését követő leállítják, és a relapsust például a proteináz3-ANCA- vagy mieloperoxidáz-ANCA-aktivitás monitorizálásával igyekeznek megjósolni. Ez utóbbi stratégia azon a megfigyelésen alapul, hogy a relapsust megelőzően a betegek 81%-ában az említett fenti enzimaktivitások fokozódnak. Az emelkedő aktivitást mutató betegeknek azonban kb. 27%-ában nem alakul ki relapsus. Másrészt több betegnél magas marad a klinikai remisszió ellenére is az ANCA-szint. Egy további stratégiát eredményezhet az a megfigyelés, miszerint az orrváladék magas *Staphylococcus aureus* kontaminált sága magasabb relapsusaránnyal jár együtt. Most folyik ennek tisztázására a MUPIBAC-tanulmány, melynek során lokálisan ható szerrel érnek el *S. aureus* eradikációt és figyelik a relapsus előfordulási gyakoriságát.

Új kezelési lehetőségek: Elsősorban cyclophosphamid-intolerancia esetén próbálkoztak a mikofenolát mofetillel. Míg remisszióindukcióban találták ígéretes szernek japán szerzők a 15-desoxyspergualint, addig a leflunomide (a de novo pirimidinszintézis kulcsenzimét gátló szer) a fenntartó kezelésben mutatkozott hatékonynak.

A hagyományos kezelésre rezisztens esetekben jó hatású volt az intravénás immunglobulin.

További, inkább elméleti jellegű módszerek közé tartozik a tumornecrosis faktor-α gátlása, a sejtes immunitást gátló antithymocyta globulin vagy monoklonális T-sejt elleni ellenanyag illetve adhéziós molekulák ellen ható szerek.

Refrakter esetekben elhúzódó remissziós idővel alkalmazták a teljes immunoablatiót őssejtátültetéssel. Ígéretes lehet mieloperoxidáz-ANCA pozitív esetekben a humán rekombináns mieloperoxidázt tartalmazó immunoadszorpciós technika.

A kezelési próbálkozások sokfélesége is jelzi, hogy a hagyományos, sok nemkívánatos eseménnyel járó kezelési stratégia ugyan ma még a leghatékonyabb, de nem a legjobb módszer. (A cikk által említett tanulmányokat az Európai Vasculitis Study Group szervezi.)

Móczár Csaba dr.

Fejlődési rendellenességek

Magzati echokardiográfia. von Obernitz, N., Strauss, A. (Strauss A.; Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marchioninistrasse 15, D-

81377 München, Németország): Geburtsh. Frauenheilk., 2001, *61*, 364-374.

A leggyakoribb veleszületett fejlődési rendellenességek a veleszületett szívhibák (0,8–1%). A megszületés előtti keringés alapvetően különbözik az újszülöttétől. Méhen belül a légzőszerv a lepény. A jobb szívfélből a balba három összeköttetésen (shunt) áramlik a vér; ezek a foramen ovale, a ductus arteriosus Botalli és a ductus venosus. Világrajövetel előtt a jobb szívfél löki ki a teljes vérmennyiség 55–67%-át, ami sokkal több, mint a bal szívfél 35%-a.

A szívhibák genetikai, anyagcsere vagy teratogén alapon következnek be. A veleszületett vitiumok 6–12%-a kromoszómaanomália következménye. Típusos példa a Down-szindróma (trisomia 21) kamrai septumdefectussal. A 18-as és 13-as kromoszóma trisomiáját hordozó magzatok majdnem mindegyikének cardialis anomáliája van. Az Edwards-szindróma (trisomia 18) 87%-ban szívhibával (kamrai septumdefektus, pitvar-kamra csatorna, hypoplasiás bal szívfél szindróma) társul. A Turner-szindróma (monosomia X0) különösen coarctatio aortae-val, bicuspidalis aortabillentyűvel vagy mitralis billentyű prolapsussal társul.

Anyagcserezavarok 1–2%-ban idéznek elő szívanomáliákat. A cukorbetegség vagy phenylketonuria az embrió fejlődését zavarja.

Teratogén a rubeolavírus, 20–50%-ban pulmonalis stenosist, perzisztáló ductus arteriosust idéz elő. További kórokozók a cytomegalovirus, a coxsackie B-, a mumps-, az echo- és polyovírus. Teratogenek még az alkohol, hydantoin, trimetadon, thalidomid, az A-vitamin, a lithium, kumarin, amphetamin. Az újszülött-halálozások 50%-a szív eredetű. A szívbetegek 20%-a az első életévben a kezelés ellenére meghal.

A szerzők klinikáján 1994 és 1999 között 116 magzat született szívhibával, ami 1,5%-ot tesz ki. A diagnózist a 14–42. héten (átlag 28. hét) állapították meg. Faldefectus volt 84 (72,4%), atrioventricularis billentyű anomália 13 (11,2%) és nagyér-anomália 19 (16,4%). A kihordási idők 20–40 hét (az átlag 34 hét). A szívbetegek extracardialis anomáliái 25–44%-ban fordultak elő.

A magzati szívvizsgálat az első trimeszterben 7,5 MHz-es vizsgálófejjel a 10. terhességi héttől lehetséges. Egy vizsgálat szerint multivitaminkészítmény fogamzás körüli adásával a veleszületett szívhibák kockázata 43%-kal csökkenthető. A cukorbetegek periconceptionalis anyagcseréjének normalizálása, az exogén noxák (gyógyszerek, alkohol) megvonása szintén protektív hatású a magzati szívfejlődésre.

A magzati echokardiográfiás vizsgálatra az optimális időpont a terhesség 19–22. hete között van. Ekkor a legnagyobb a specificitás és szenzitivitás. A négyüregű vizsgálat lehetővé teszi a két kamra és pitvar közti sövények, a jobb kamrában a moderator köteg és a nyitott foramen ovale vizsgálatát. A négy üreg látótérbe hozatala az esetek kb. 90%-ában sikerül.

A magzati echokardiográfia szükségessé teszi a perinatológusok, neonatológusok, gyermekkardiológusok, gyermekszívsebészek és humángenetikusok együttműködését.

Jakobovits Antal dr.

Sirenomelia terhesség alatti diagnózisa. Tönnis, P. és mtsai (Frauenklinik der Stiftung Krankenhaus, Bethanienstrasse 21, D-47441 Moers, Németország): Zentralb. Gynäkol., 1999, *121*, 95-97.

A szerzők 24 éves, 18 hetes, kövér terhesnél oligohydramniont, a köldökzsinórban csupán két eret és egy alsó végtagot találtak. A petezsákban fiziológiás konyhasóoldatot fecskendeztek és a vesehiány mellett az első kórismét megerősítették. A súlyos fejlődési rendellenesség miatt a terhességet megszakították. Boncoláskor még rectum- és anushiányt, a külső nemi szervek hiányát, tüdőhypoplasiát, belső női nemi szerveket találtak. Karyotypizálás során 13 tetrasomiát állapítottak meg. A röntgenfelvételen csupán egy combcsont volt látható.

Jakobovits Antal dr.

Gyermeksebészet

Ectopiás májszövet a köldökzsinórban. Preminger, A. és mtsai (Department of Neonatology, Hadassah University Hospital, Mount Scopus, POB 24035, Jerusalem, Izrael 91240): J. Pediatr. Surg., 2001, *38*, 1085-1086.

Egy tizedszer szülő nőnél 35 hetes terhességben magzati distressz miatt császármetszést végeztek. A 2180 g-os egészséges lány Apgar 6 és 9 értékkel született. A köldökzsinórban a magzat hasától 1,5 cm-re egy 3 × 3 cm méretű vörös színű képlet volt, amit Wharton-kocsonya vett körül. Szövettanilag normális májszövetnek bizonyult. A köldökzsinórban elhelyezkedő májszövet eredetét a májsejtek fejlődés közbeni vándorlása magyarázhatja.

Jakobovits Antal dr.

Haematológia

Miért kisebb a nők hemoglobin- és ferritinkoncentrációjának referenciaértéke, mint a férfiaké? Rushton D. H. és mtsai (School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Portsmouth, Portsmouth P01 2DT, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 1355-1357.

Nemtől és életkortól függetlenül a szövetek számára alapvető élettani követelmény a gáztranszport biztosítása. Humán és más emlősök esetében e folyamatban a vas szerepe központi. A haemoglobin- (Hb-) koncentráció és a vörösvérsejt- (vvs-) szám az anaemia fontos diagnosztikai jelzői.

Humán vonatkozásban a pubertást megelőzően a vvs-számban, a Hb- vagy a szérumferritin-koncentrációban nincs nemtől függő eltérés. Különbség a menses megindulását követően adódik. A menopausát követő 10 évvel a Hb koncentráció az életkorban megfelelő férfi csoportokéhoz hasonlóan alakul.

A szerzők foglalkoznak a nők megváltozott élethelyzetével (korai nemi érés, kevesebb terhesség, rövidebb szoptatási idő), melynek következtében hosszabb időn át menstruálnak, ami a vasvesztés legfőbb oka. A szülőképes korú nők 90%-a napi táplálékából nem kapja meg a napi ajánlott 14,8 mg vasat. Kanada, USA, Közép-Amerika és Kína területén hasonló a helyzet. A nők számára világszerte veszély a negatív vasegyensúly. Jelenlegi kritériumok szerint nőknél 115 g/liter, ill. férfiaknál 130 g/liter alatti Hb-érték jelez anaemiát.

A mitochondriumokban végbemenő hemszintézis, ill. a mitochondriumok száma a nemek között nem tér el. Az anaemiát követő erythropoietin- (EPO-) koncentráció növekedése fokozza a vas felvételét a táplálékból. Azonos vasstátusú nők és férfiak azonos tápanyagokból azonos mennyiségben vesznek fel vasat. Így a „normális" szérumferritin-koncentrációban kor és súly szerint megfelelő női és férfi csoportoknál nem mutathat eltérést.

A szerzők megállapítják, hogy a reproduktív korú nőknél a jelenleg „normálértéknek" elfogadott kisebb vss-szám, Hb- és ferritinkoncentráció

abból adódik, hogy a vizsgálatokban részt vevő nők nagy része vashiányos volt. A vashiány ma világszerte egyik legfőbb táplálkozási probléma. A vashiányos állapot következménye, például a fertőzések iránti fokozott érzékenység (csökkent neutrophilfunkció, károsodott T-sejt-proliferáció), kisebb IQ-érték, csökkent munkabírás és hőreguláció, hajhullás stb... Mindezek a vas pótlásával megszüntethetők. Különösen a serdülőkorú leányokat veszélyezteti a vashiányos állapot kialakulása, mely az agy működésére is hatással van.

Vizsgálataik alapján a szerzők javasolják, hogy a vvs-szám, Hb- és szérumferritin-koncentráció tekintetében a normális értékhatárok nőknél és férfiaknál legyenek azonosak. Vagyis utóbbiak normálértékeit egységesen fogadják el, segítve a nők egészségét, jólétét.

Harsányi Veronika dr.

Képalkotó eljárások

A 7-es kromoszóma trisomiája asszisztált reprodukciót követően. Ojha, K. és mtsai (St. George's Hospital and Medical School, Cranmer Terrace, London, Anglia): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, *17*, 543-545.

A 36 éves feleség és 40 éves vasectomizált férj esetében ovulatioindukció után in utero inseminatiót végeztek (valószínűleg idegen spermával). Hathetes terhességet állapítottak meg, de a petezsákban embriót nem láttak. Nyolchetes korban szívműködés nem volt látható. Az ultrahangvizsgálat kóros terhességet, mola gyanúját vetette fel. A hCG-szint 61 615 NE/l volt. A méhet kiürítették. A kromoszómavizsgálat 7-es trisomiát állapított meg. Két héttel később a hCG-szint 2 NE/l-re esett.

A spontán vetélések fele kromoszómaabnormalitásokból származik. A házaspárok 2–5%-ában ismétlődnek a vetélések. Az ismétlődő spontán vetélések 6%-ában kromoszómarendellenességek vannak. A spontán vetélésekben a 7-es trisomia átlagosan 30,3 éves nőkben fordul elő.

Nagy feloldóképességű hüvelyi vizsgálókészülékkel szelektálni lehet azokat az eseteket, amelyekben további vizsgálatok – mint a karyotypizálás – segítségül szolgálhatnak a 7–9. hetes terhességi veszteség megállapítására.

Jakobovits Antal dr.

A magzat serkentése pulzatilis diagnosztikus ultrahanggal. Fatemi, M. és mtsai (Basic Ultrasound Research, Mayo Clinic and Foundation, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, USA): J. Ultrasound. Med., 2001, *20*, 883-889.

A szerzők 9 önkéntes terhest vizsgáltak. A terhességek és a magzatok normálisak és 25–40. hét köztiek voltak. A terhesek vizsgálata: 1. nyugodt fekvés közben a testmozgásokat magzati monitorral folyamatosan regisztráltak, 2. a magzatokat folyamatos ultrahanghullámokkal és 3. pulzatilis ultrahanggal vizsgálták. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a pulzatilis Doppler- és B-mód-ultrahang serkenti a magzatokat, jelentősen aktívabbak lettek, míg a folyamatos ultrahanghullámok hatására a magzati aktivitás a nem stimuláltakhoz hasonló volt. A szívműködési gyakoriság a testi aktivitásnak megfelelően alakult.

A szerzők megállapították, hogy amit az irodalomban zavartalan magzati viselkedésnek neveznek, az valójában „zavart" magzati magatartás, amit az ultrahang mesterségesen stimulál. A magzat fejét ért B-módvagy pulzatilis Doppler-ultrahang potenciálisan stimulálja a magzatot.

Jakobovits Antal dr.

Máj- és epeútbetegségek

A májkárosodás mechanizmusai. Kaplowitz, N. (School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, 2011 Zonal Avenue, HMR 101, CA, 90033, UA): J. Hepatol. 2000, *32 (suppl. 1)*, 39-47.

A májsejtet károsító hatások a sejthalál két formáját eredményezhetik: apoptosist vagy necrosist okozhatnak. Az apoptosis lényege a sejtfelszíni receptorokon keresztül aktivált proteolitikus kaszkád, beleértve az iniciáló és végrehajtó kaszpázrendszert, ami a sejtmag és a citoplazma kondenzációjához és feltöredezéséhez vezet anélkül, hogy a plazmamembrán integritása elveszne.

Az apoptosis „kontrollált sejthalál", fiziológiai funkciója a szervezet számára szükségtelen vagy károsodott sejtektől való gyors megszabadulás. Az apoptoticus sejteket a phagocyták eltávolítják különösebb gyulladásos reakció nélkül.

Az apoptosis szerepet kap a vírusfertőzött vagy DNS-károsodott sejtek, illetve a daganatsejtek eliminálásában, ezáltal a normális apoptosis hasznos a szervezet számára. Ugyanakkor a deficiens apoptosis daganatképződésre, a fokozott apoptosis például immunmediált szövetkárosodásra hajlamosít.

A necrosis ezzel szemben a mitochondriumfunkcióknak, a sejt homeostasisának összeomlásával, a plazmamembran elpusztulásával, a sejtből különböző proteolitikus enzimek – közöttük aktivált hydrolázok – kiszabadulásával jár, mindezt jelentős gyulladás, fibrogenesis kísérheti. A lyticus necrosis mindig károsnak tekinthető.

Ugyanaz a stimulus indukálhat apoptosist vagy necrosist, enyhe hypoxia, vagy a reaktív oxigénmetabolitok (ROM) mérsékelt expozíciója apoptosist, súlyos hypoxia és intenzív ROM-hatás necrosist eredményezhet.

Az apoptosisprogramban a hepatocyták sejtfelszíni receptoraihoz különböző *ligandok* (TNF-α, FasL) kapcsolódnak, amelyek azután a receptorokat trimerizálják, kötődnek a receptor-interacting-proteinhez *(RIP)*, aktiválják a kinázokat és transzkripciós faktorokat. Ugyanakkor aktiválódik például a NFκB is, ami segíti a túlélési gének transzkripcióját, rezisztenssé teszi a hepatocytát a TNF által indukált apoptosissal szemben.

Az apoptosisban a proteolitikus hatású kaszpáz enzimek játszanak kulcsszerepet, ezek inaktív zymogen formájában vannak a sejtekben. Három típusuk van: citokintermelő, iniciáló és végrehajtó, effektor kaszpázok, az utóbbiak hatása a cytoskeleton és nucleus szerkezetének károsítása.

Az apoptosis folyamán a mitochondrium külső membránjának permeabilitása megváltozik, citokróm c és egy proapoptoticus mitochondriumprotein, az apoptosist indukáló faktor (AIF) szabadul fel. Ez aktiválja a kaszpázt, de kaszpáz-független úton is okoz apoptosist.

A proapoptotikus Bcl2 is eredményezhet a mitochondriumokból kalcium- és AIF-felszabadulást. A katepszinek aktivációja kaszpáz nélkül is okozhat apoptosist.

Az intermembrán mitochondrialis proteinek cytosolba jutásáért az ún. permabilitásátvitel (permeability transition = PT) felelős, ez a protein megacsatornák megnyitását jelenti a külső és belső mitochondriummembránok kapcsolódási helyein. A PT a mitochondrialis membránpotenciál elvesztésével, citokróm c, AIF, DN-áz és prokaszpáz intermembran térből való felszabadulásával társul és mindennek szerepe van az apoptosisban és a necrosisban is.

Megfelelő mennyiségű ATP jelenléte esetén apoptosis jön létre, míg súlyos ATP-hiány és nagy mennyiségű reaktív oxigénmetabolit (ROM) képződése esetén a mitochondrium-funkció elvesztése, az iongrádiens fenntartásának megszűnése, hidrolázok aktiválódása és végül lyticus necrosis az eredmény.

Az említett Bcl2 család bizonyos tagjai elősegítik, mások gátolják az apoptosist. Ezek a cytosolban vagy membránhoz kötötten találhatók, inaktív formában.

ROM hatására aktiválódnak a transzkripciós faktorok, NFκB, citokinek, kemokinek, adhéziós molekulák, Fas, túlélési gének – vagy indukálódhat a permeabilitásátvitel (PT) a mitochondriumokban – letalis következményekkel. ROM az aktivált phagocytákban, Kupffer-sejtekben macrophagokban, neutrophil leukocytákban keletkezik, például TNF, epesavak, ischaemia hatására. A ROM-képződés egyik subcellularis lokalizációja a mitochondrium, a másik a microsomalis monooxidáz rendszer P450 2E1. A ROM-károsítja a környező sejteket is.

Az oxidatív stress DNS-károsodással, a Fas-gén upregulációjával, p53-aktiválódással jár, és végül apoptosishoz vezet. Ugyanakkor aktiválódhatnak a túlélési gének és az antiapoptoticus NFκB. Ha a detoxikáló mechanizmusok elégtelenek – például GSH-hiány esetén – az oxidatív stressz nem apoptosist, hanem necrosist okoz.

Az apoptosisra vonatkozó ismeretek bővülésének klinikai jelentősége abban van, hogy az indukált apoptosis hasznos lehet – ellentében a mindig ártalmas sejtnecrosissal –, és számos terápiás alkalmazása vetődhet fel. Erre a következő példák adódhatnak: 1. Az aktivált stellatumsejtek apoptosisát előidézve szupprimálni lehetne a fibrogenesist? 2. A sinusoidalis endothelsejtek FasL-expressziója a máj immunsejtek elleni védelmét segítheti: kihasználható immun-mediált májgyulladásban az endotheliumszelectív Fas upregulációja? 3. Vírushepatitisekben a hepatocytákon a Fas-expresszió fokozása révén növelhető lenne az immuneliminációs hatékonysága? 4. A macrophagok deletiója (ROM-képzés forrásának eliminálása!) kivédte a kísérletes acetaminophen által indukált necrosist. Ennek alapján a macrophaginhibitor vagy TNF-α-antagonista-kezelés hasznos lenne acetaminophen intoxikációban? Gyakorlatban a pentoxifillin mint TNF-α-szintézist gátló már felvetődött az alkoholos hepatitis terápiájában. 5. A krónikus etanolexpozíció károsítja a GSH-transzportot a mitochondriumokba, ezáltal azok fogékonyabbak lesznek a TNF indukálta oxidatív stresszre. Lényeges tehát a GSH-raktárak feltöltése, glutationprekurzorok adása (pl s-adenozilmetionin), hasonlóképpen az acetaminophenintoxikációban alkalmazott N-acetilcisztein-kezeléshez. 6. Wilson-kórban a fokozott Fas-expresszió játszana szerepet a fulmináns májelégtelenség kialakulásában? 7. Cholestasisban a hydrophob epesavak károsítják az elektrontranszportot, PT-t indukálnak a mitochondriumban, megzavarják a kalciumhomeostasist, trimerizálják a Fas-t, aktiválják az apoptosisprogramot. Az ursodeoxycholsav (UDCA) gátolja a PT-t, a colchicin pedig a microtubulusrendszeren keresztül gátolja az apoptosist. 8. Végül az IL-6, IL-10 és a hepatocyta growth factor (HGF) alkalmazása hasznos lehet a regenerációban a túlési gének expressziójának fokozásával?

Pár Alajos dr.

Májregeneráció. Fausto, N. (Department of Pathology, University of Washington School of Medicine, Box 357470, C-516 Health Sciences Building, Seattle, WA, 98195-7470, USA): J. Hepatol., 2000, *32 (suppl 1.)*, 1939.

A májsejtek normális állapotukban ritkán osztódnak, azonban proliferatív képességük megtartott, és ez gyorsan megmutatkozik, ha a máj tömege megváltozik. A máj tömege jelentősen csökken, például tumor miatt sebészi resectio kapcsán, másrészt súlyosan károsodik a máj funkcionális kapacitása például toxinok vagy vírusok okozta májsejtnecrosis következtében is. Ilyenkor a nyugvó hepatocyták proliferálni kezdenek, ez a folyamat addig tart, amíg a máj eredeti tömegét vissza nem nyeri, ekkor a sejtek újra nyugvó állapotba kerülnek.

A májtömeg szabályozása a túlzott hyperplasia, ill. hypertrophia esetén is működésbe lép: például gyógyszerokozta hyperplasiában a gyógyszer megvonása után a hepatocyták apoptosisa következik be.

A hepatocyták proliferációs képessége normális körülmények között szuppresszió alatt áll, ez akkor szűnik meg, ha a májtömeg csökken. Az epeductusban identifikálták azokat az epithelsejteket, amelyek hepatocytákká vagy epeúti sejtekké képesek differenciálódni. Ezeknek a sejteknek az embrionalis fejlődés folyamán kettős praecursor kapacitásuk van és egy ideig mind a hepatocytákra, mind az epeuti sejtekre jellemző markereket hordozzák. Felnőtt egyének májában toxikus károsodás hatására a peribiliaris lokalizációban található ún. „ovális sejtek"-ből képződhetnek érett hepatocyták vagy epeúti sejtek. Az ovális sejtek kulcsszerepet játszanak a necrosist követő májsejt-regenerációban. Nem tudni azonban, hogy ezek valódi őssejtek-e, vagy az őssejtből származó praecursor kapacitású sejtek?

A májregeneráció molekuláris mechanizmusait ma is leginkább klasszikus állatmodellen, patkánymáj 70%-os resectiója kapcsán tanulmányozzák. A részleges hepatectomia után számos gén expressziója fokozódik, majd a DNS-replikáció 14 óra múlva kezdődik és a 24. óráig tart.

A máj regenerációja két fő fázisban zajlik: ez a priming és a sejtciklus-progresszió.

Az azonnali korai génexpresszió a májresectiót követően kezdődik és 4 óra tartamú. A proto-oncogenek (c-fos, c-jun, c-myc) mellett összesen kb. 70 gén vesz részt ebben a szakaszban, ezek a transzkripciós faktorokat, tirozinfoszfatázokat és metabolikus proteint kódoló gének. Nem tisztázott, hogy a számos gén közül melyiknek van igazán jelentősége a regenerációban.

A transzkripciós faktorok olyan proteinek, amelyek adott célgén specifikus felismerési pontjaihoz kötődnek és transactivatiot okoznak, számos gént aktiválnak. A regeneráció szempontjából – egyebek mellett – a legfontosabb ilyen faktorok a NFκB és a STAT3.

A NFκB (a B-sejtek kappa-láncának nukleáris faktora) minden sejtben megtalálható. A hepatocyták citoplazmájában heterodimer p65 és p50 formájában van jelen, és inaktív, mivel egy inhibitor (IκB) kötődik a p65 alegységhez. Aktiválódásához ennek a p65-ről való leválása szükséges, ezt követően a heterodimer a citoplazmából a magba jut, és aktiválja a gyulladásos válaszban, stresszben, regenerációban és az apoptosisban érintett geneket. Ez az aktiváció a resectio után 30 percen belül megindul és 4 óra hosszat tart. Ha például a TNF hatására az NFκB aktivációja nem tud bekövetkezni, (mert hiányzik a p65 vagy gátolt marad a heterodimer), a regeneráció helyett apoptosis következik be.

A STAT 3 (signal transduction and activation of transcription) gén az első két órában aktiválódik és 4–6 órán át hat. Ezt az IL-6 és IL-11 citokinek aktiválják, amelyek egy közös

gp130 receptort használnak a jelátvitelre. Az IL-6 dimerizálja a receptort, aktiválódnak az intracellularis tirozinkinázok (JAKs), ezek foszforilálják a gp130-t és így alakul ki a dokkoló hely a STAT3 kötődéséhez. A STAT3 foszforilálódik és a magba jut, ahol számos gén expresszióját szabályozza, amelyek a gyulladásért, akut fázis válaszért és proliferációért felelősek.

A késleltetett korai gének (delayed early genes) és sejtciklus gének transzkripcióját proteinszintézis inhibitorok blokkolják, ami arra utal, hogy aktivációjuk másodlagos esemény.

A késleltetett korai gének egyik képviselője a Bcl-X_{L1}, fontos antiapoptosis gén a májban, kizárólag a biliaris sejteken expresszálódik (bcl-2), mRNS-ének fokozódása egérben a hepatectomia után 8 órával éri el a maximumát. Lehetséges, hogy a Bcl-X_L antioxidánsként szerepel, és kivédi a mitochondriumok által generált reaktív oxigénmetabolitok (ROM) károsító hatását.

A sejtciklus gének, amelyek a részleges hepatectomia után aktiválódnak, többek között például a p53, p21, ciklinek, ciklindependens kinázok (cdks).

– A ciklin D1 indukciója a legmegbízhatóbb jelzője a sejtciklus (G1 fázis) progressziójának a hepatocytákban. A ciklinD1/cdk4 komplexek foszforilálnak bizonyos faktorokat (Rb, E2F), ezáltal a sejtciklus túljut a késői G1 restrikciós ponton. A hepatocyták tehát, amelyek CD1/cdk4 expressziót mutatnak, már beléptek a G1/S átmeneti szakaszba. Primer hepatocyta kultúrához szérumot vagy növekedési faktort adva ciklin D1 expresszió jelentkezik a sejteken és DNS-replikáció következik be.

– A p21 túlsúly gátolja a sejtciklust a ciklin D1 növekedést stimuláló hatása után, jelezve a folyamat szabályozott voltát. Valóban, hepatectomia után nem csak a stimulátotorok, hanem a represszorok is aktiválódnak, ilyen pl a TGFβ, a p21 és p53. Ez a kettős aktiváció biztosítja, hogy a regenerációs folyamat ne lépje túl a megfelelő végpontot.

A növekedési faktorok: hepatocyte growth factor (HGF) és transforming growth factor alpha (TGFα) jelentősége. Az azonnali és a késleltett gének expressziója a májregeneráció folyamán nem vezet DNS-szintézishez, amíg a sejt nem lép tovább a cikluson és ehhez a növekedési faktorok (HFG, TGFα) hatására van szüksége. Ha a hepatocyta már ciklin D1 expressziót mutat, ez azt jelenti, hogy a sejt irreverzíbilisen elkötelezett a replikációra.

A HGF potens DNS-szintézis-stimulátor, interakcióban más növekedési faktorokkal, mint például a TGFα. Fibrosis elleni védő hatását is leírták, ez olyan mechanizmust feltételez, ami nem érintett a regenerációban. A HGF inaktív formában van jelen a normális májban, vérszintje megnő parciális hepatectomia után, azonban az nem eldöntött, hogy a vérben aktív vagy inaktív forma kering. HGF mRNS képződik a nem parenchymás májsejteken 8 órával a műtét után. A HGF parakrin vagy endokrin mechanizmussal stimulálja a hepatocytareplikációt.

A TGFα – a HGF-fel ellentétben – autokrin növekedési faktor, vagyis a hepatocyták termelik, és ugyanezekre a sejtekre hat az epidermalis növekedési faktor (epidermal growth factor) (EGF) receptoron keresztül. De a TGFα juxtakrin mechanizmussal is funkcionál, ami egyszerre szolgálja a receptor aktivációját és a sejtadhéziót is. A TGFα szintje magas újszülött állatokban és csökken a neonatalis periódusban a hepatocytaproliferáció progresszív csökkenésével párhuzamosan.

A tumornecrosis faktor (TNF) mint a májregeneráció iniciátora is funkcionál. A TNF jól ismert multifunkcionális citokin (monocyták-macrophagok terméke), akut fázis válasz mediátora és citotoxikus ágens a májkárosodás sok formájában, ugyanakkor szükséges lehet a májregeneráció folyamatához is. (Anti-TNF gátolta a májregenerációt parciális hepatectomia után).

A TNF proliferatív és antiapoptoticus hatása csak a speciális állapotot jelentő parciális hepatectomia utáni szituációban érvényesül. Kimutatták, hogy ebben a helyzetben a TNF/IL-6 a NO-szintáz (NOS) indukálásával a képződő NO által citoprotekciót vált ki, ez védi a májat a TNF citotoxikus hatásától.

Kísérletek igazolták, hogy NO szükséges a hepatocyta életben tartásához (viability) nagy mennyiségű TNF és IL-6 jelenlétében.

A TNF nem igazi mitogén, de a májregeneráció folyamata elején mint „priming agent" kap szerepet. A hepatocytákat fogékonnyá teszi a növekedési faktorok (HGF, TGFα, EGF) hatására, és csak azok jelenlétében stimulálja a DNS-szintézist.

A TNF tehát a regeneráció iniciátoraként és az akut fázis válasz mediátoraként hat, de mint apoptosist kiváltó ágens is szerepet kaphat. A TNF azonban önmagában nem képes apoptosist okozni, csak hepatotoxinokkal, például galaktózaminnal kombinációban.

A TNF hatására a mitochondriumokban reaktív oxigéngyökök (ROM) képződnek, ezeket normális körülmények között a glutation és más tiolok közömbösítik. A ROM ugyanakkor aktiválja a proliferatív válaszban fontos NFκB-t.

Ha a túlzott mennyiségben képződő ROM-ot nem képes neutralizálni a hepatocyta glutationkészlete, károsodnak a mitochondriummembránok, csökken a membránpotenciál, citokróm c szabadul fel a cytosolban, mindez végül aktiválja a kaszpázokat és apoptosist eredményez.

A regenerálódó májban a TFN növeli a mitochondrialis oxidánsképzést (ez maximumát 30 perccel a műtét után éri el). Ugyanakkor 30 perc után kb 3 óra hosszat egy uncoupling protein-2 (UCP-2) fokozott képzése észlelhető. (Az UCP-2 az oxidánsprodukciót gátolja). Hepatectomia előtt adott anti-TNF mind az oxidáns-, mind az UCP-2-képzést gátolja. A TNF ily módon szabályozza a ROM-felszabadulást és a proliferáció irányában hat, megelőzve az apotosist.

Összefoglalva, az érett hepatocytáknak kiváló a proliferációs kapacitásuk, és mind a proliferáció, mind az apoptosis egyetlen ágenssel, a TNF révén elindítható (trigger). A regeneráció egy többlépéses növekedési folyamat, legalább két korlátozó lépéssel, amelyeket különböző mediátorok szabályoznak.

A regenerációra vonatkozó ismeretek bővülése a hepatocytatranszplantáció szempontjából lehet fontos: a májsejtek sokáig megtartják proliferatív képességüket, és stimulálhatók növekedési faktorokkal. Kisméretű transzplantált májak növekedését és masszív akut májkárosodást követően a hepatocytarepopulációt segíthetné elő, ha TNF (intrahepaticus?) adása után jelentősen fokozódna a növekedési faktorok (HGF, TGFα vagy EGF) hatása.

Pár Alajos dr.

Neonatológia

Cardiorespiratoricus események otthoni monitorizálása. Ramanathan és mtsai JAMA 2001, *285*, 2199-2207. The Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group (George Lister MD, Department of Pediatrics, Yale Medical School, Box 208064, New Haven, CT 06520-8064 USA)

Az 1980-as évektől él az a hipotézis, hogy a gyakori és hosszan tartó apnoera és bradycardiára való hajlam a

hirtelen csecsemőhalál (sudden infant death syndrome, SIDS) markerének tekinthető, ezek detektálásával a SIDS megelőzhető. Különösen azok az újszülöttek veszélyeztetettek SIDS szempontjából, akiknél már észleltek életet veszélyeztető állapotot (apparent life threatening event, ALTE), akiknek testvére SIDS áldozata volt, illetve akik koraszülöttek voltak.

A szerzők 5 klinikai helyszínen 1994 májusa és 1998 februárja között 1079 újszülöttet monitorizáltak az élet első 6 hónapjában otthonukban, összesen 718 358 órán át. Az újszülötteket 4 csoportra osztották (egészséges, érett újszülöttek, n = 306; ALTE csoport, n = 152; SIDS áldozat testvérei, n = 178; 34. hét előtt született koraszülöttek, n = 443).

A monitorozás a cardiorespiratoricus hullámok rögzítését, a mellkas és a hasfal mozgásának pletizmográfiás detektálását, EKG készítését és az O_2 szaturáció folyamatos mérését, valamint az adatok tárolását jelentette.

Hagyományos eseménynek tekintették a 43. postconceptionalis hétig, ha legalább 20 másodperces légzéskimaradást, vagy 5 másodpercig észlelt 60/min alatti, vagy ha 80/min alatti szívfrekvenciát igazoltak legalább 15 másodpercig. A 44. postconceptionalis hét után a bradycardia vonatkozásában 50/min 5 másodpercig, illetve 60/min 15 másodpercig tartó értékeket vették figyelembe.

Extrém eseményként értékelték, ha az apnoe 30 másodpercnél tovább tartott, ha 10 s-nál hosszabb 60/min szívfrekvenciát, illetve ha a 44. postconceptionalis hét után a 10 s-nál tovább tartó 50/min pulzust észleltek.

Összesen 6993 eseményt rögzítettek 445 újszülöttnél, ezek közül 653 volt extrém esemény, mely 116 újszülöttet érintett (a vizsgált újszülöttek csaknem 10%-a). Az események 75%-ában bradycardia nélküli apnoe fordult elő, míg apnoe nélküli bradycardiát 14%-ban észleltek. A hypoxia mértéke a bradycardia és az apnoe időtartamának növekedésével mélyült.

Jelen közlemény az első longitudinális, érett újszülöttekre is kiterjedő megfigyeléseket tartalmazó tanulmány. Az ún. hagyományos események érett újszülöttekben is gyakran előfordultak. Extrém események koraszülöttekben gyakoriak, különösen a 43. postconceptionalis hét előtt.

Ezek a megfigyelések nem oldották meg azt a vitát, hogy kit kell monitorozni otthonában a SIDS veszélye miatt. A vizsgálatba bevont újszülöttek közül 6 exitált a vizsgálat ideje alatt (miközben éppen nem monitorozták őket). Egy csecsemő az egészséges újszülöttek csoportjából és egy 28. hétre született koraszülött (igazolt SIDS), két érett újszülött és egy koraszülött az ALTE csoportból (valószínű SIDS) került ki. A hatodik csecsemő gyilkosság áldozata lett.

A légzéskimaradások egzakt detektálását, az obstructív apnoekat biztonságosan észlelő és jelző monitorok fejlesztése nagy segítséget jelentene a SIDS megelőzésében.

Ertl Tibor dr.

Neurológia

Rohamok és szélhűdések. Sharma, P. és mtsai (Clinical Pharmacology Unit, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge. University Department of Clinical Neurology, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 120.

A 41 éves mérnöknek régebben migrainje volt vizuális aurával. 10 év óta pár percig tartó olfactorius deja vu absencei vannak. A rohamok alatt képes járni és bonyolult feladatot elvégezni, de nem emlékszik vissza és utánuk néhány óráig közönyösen viselkedik.

Vizsgálatakor vérnyomása 120/80 Hgmm. Bal oldalon inreflexei élénkek. Elvont gondolkodása kissé károsodott. Az EEG a bal temporalis lebeny aktivitásában enyhe, nem specifikus zavarokat jelzett. Az MRI a fehérállományban mindkét oldalon több és a ponsban egy területen rendellenességet mutatott.

Négy hónap múlva hirtelen járási bizonytalanság, kettős látás, hányinger és szédülés lépett fel, beszéde elmosódottá vált. Nystagmust és a bal karjában cerebellaris ataxiát észleltek. A beteg egyik testvérében sclerosis multiplex lehetősége vetődött fel, de ezt nem tudták igazolni.

A sok sikertelen laboratóriumi és műszeres vizsgálat után végül a beteg CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) irányában végzett DNS-vizsgálata vezetett diagnózishoz.

A CADASIL a 19q12 kromoszóma felnőttkorban jelentkező öröklött betegsége, C → T mutáció. A nem kezelhető állapot tünetei a 45. év körül kezdődnek. A legtöbb beteg 65 éves korában meghal. A klinikai szindrómát ischaemiás stroke (84%), dementia (31%), migrain aurával (22%), hangulati zavarok (20%) és grand mal rohamok (6%) jellemzik. A leírt epilepsziás alak igen ritka. A szerzők által ismertetett beteg 3 év után stabil állapotban volt. A sporadikus esetek gyakoribbak, mint régen gondoltuk.

Cerebralis arteriopathiában a kis- és középméretű artériák megvastagodnak, lumenük beszűkül. Lassan progrediál. Genetikai vizsgálattal ismerhetjük fel.

Kollár Lajos dr.

A hypophysis megnagyobbodása intracranialis hypotensio szindrómás betegekben. Alvarez-Linera, J. és mtsai (Service of Neuroradiology, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spanyolország): Neurology, 2000, *55*, 1895.

Az intracranialis hypotensio szindrómára jellemző, hogy fekvő testhelyzetből felállva 15 percen belül fejfájás lép fel vagy a már meglévő fejfájás rosszabbodik, és lefekvéskor 30 percen belül a fájdalom enyhül vagy megszűnik. Némely esetben azonban a klinikai tünetek nem ennyire egyértelműek, például a fájdalom szinte folyamatosan fennállhat. A csökkent liquornyomás megerősítheti gyanúnkat, a koponya-MRI-képeken a dura megvastagodása, és kontrasztanyaghalmozása észlelhető, subduralis folyadékgyülem alakulhat ki, ill. beékelődési tünetek mutatkozhatnak (a kisagyi tonsillák elérhetik az Arnold–Chiari malformatio I-es fokozatát).

Jelen közleményben a spanyol szerzők 11 egymást követő intracranialis hypotensio szindrómában szenvedő beteg esetét elemezték, a betegek életkora 20–56 év volt. Hét beteg esetében spontán alakult ki a kórkép, 3 betegnél lumbalpunctiót követően, 1 betegnél pedig a nyaki gerinc műtéte után. Kilenc betegnél típusos volt a fejfájás, 2-nél folyamatosan fennállt. A fejfájás 10 esetben abroncsszerű, 1 betegnél tarkótáji volt. A kísérő tünetek 4 betegnél hányinger, szédülés, 2 betegnél homályos látás, fénykerülés, 2 betegnél abducensparesis, 1 esetben fülzúgás, 1 esetben pedig hallásvesztés voltak. A liqurnyomás mind a 11 esetben alacsony volt (6 vízcm alatt), 4 esetben megnövekedett a liquorösszfehérje, 3 esetben mérsékelt pleocytosis volt észlelhető. Minden betegnél készült koponya-MRI-vizsgálat akutan, ill. a tünetek megszűnése után (2–21 hónap múlva). Az első MRI-képeken az összes betegnél diffúz duramegvastagodás volt észlelhető kontrasztanyag-halmozással, a dura mindegyik része egyenletesen

mutatta ezt a jelenséget. Öt betegnél transtentorialis beékelődési tünetek, hét betegnél a kisagyi tonsillák beékelődése, ebből 4 esetben mindkettő együtt volt észlelhető. Három esetben volt subduralis folyadékgyülem, és közülük került ki az a 2 eset, akiknek nem típusos, folyamatos volt a fejfájásuk. Az összes esetben a hypophysis megnagyobbodását észlelték (átlagos átmérő 9,03 mm; 7,3–11 mm), 2 esetben a mirigyen belül folyadékgyülem is volt. Az esetszám nem tette lehetővé, hogy a nemek között különbséget figyelhessenek meg. A panaszmentesség állapotában készült kontrollfelvételeken a hypophysis mérete normalizálódott (átlag: 5,31 mm; 3,8–7,2 mm), a 2 esetben észlelt mirigyen belüli folyadékgyülem felszívódott.

A hypophysis megnagyobbodását már korábban leírták spontán intracranialis hypotensióban szenvedő nőbetegekben. A hypophysis gazdagon vascularizált szerv, melyet a sinus cavernosus vesz körül. A Monro–Kellie-doktrina alapján, ha a liquorvolumen, ill. liquornyomás csökken, a vénás sinusokban, a meningealis vénákban, ill. az agyalapi mirigy érrendszerében másodlagosan, kompenzatorikusan megnő a vérvolumen. Feltételezhetően ez vezet a hypophysis megnagyobbodásához, ill. a dura megvastagodásához. Általában a hypophysis megnagyobbodásának visszafejlődése hamarabb bekövetkezik a liquornyomás rendeződése után, mint a duramegvastagodás megszűnése. A hypophysis megnagyobbodása adenomát utánozhat, tehát differenciáldiagnosztikai szempontból nagyobb agyalapi mirigy esetén gondolni kell liquorhypotoniára is. Az is köztudott, hogy serdülőkorú lányokban is megnövekedhet a hypophysis térfogata.

Mód Gabriella dr.

Ortopédia

Műtét, konzervatív kezelés vagy figyelmes várakozás a hallux valgus kezelésében. Randomizált kontrollált vizsgálat. Torkki, M. D. és mtsai (Department of Orthopaedic Surgery, Helsinki University Central Hospital, Topeliuksenkatu 5 00260 Helsinki, Finnország): JAMA, 2001, *285*, 19.

A szerzők egy világszerte gyakori lábelváltozás, a hallux valgus természetének és kezelésének megközelítésére végezték vizsgálatukat. Céljuk annak megítélése, vajon a sebészi kezelés, az ortézissel végzett konzervatív kezelés vagy a kezelés nélküli obszerváció adja a legtöbb jó eredményt.

Bevezetőjükben a szerzők megemlítik, hogy a nyugati világ ortopéd sebészetében előkelő helyet foglalnak el a hallux valgus miatt végzett műtétek. A Egyesült Államokban évente 209 000 (!) ilyen műtétet végeznek. Az 5 millió lakosú Finnországban 3909 műtét történt 1998-ban (a lakosság 0,78-0,80%-a!) ezzel a negyedik leggyakoribb ortopéd eljárás volt.

Konzervatív kezelést a legenyhébb esetekben a folyamat megállítására a korai szakban ajánlanak.

A jelen közlemény alapjául szolgáló vizsgálathoz hasonlót eddig tizenkét esetben közöltek, melyek a konzervatív vagy operatív kezelés alkalmazásának eldöntésében jelentettek segítséget.

A szerzők vizsgálati anyagát 209 olyan személy tette ki, akiket maradéktalanul felvilágosítottak a vizsgálat céljáról, részleteiről, feltételeiről, egyben megszerezték hozzájárulásukat a részvételhez. A vizsgálatba bevont betegek 93%-a nő, átlagos életkoruk 48 év volt. A hallux fájdalmas deformitása 35°, vagy ennél kevesebb volt.

A legfontosabb vizsgálati adatok:
- fájdalom járás közben,
- általános javulás
- fájdalommentes napok,
- kozmetikai zavar,
- cipőviselési nehézség,
- funkcionális állapot,
- kezeléssel való elégedettség.

Az eredményeket a vizsgálat kezdetétől számított 6. hónapban és a vizsgálat végén, a 12. hónapban értékelték.

Vizsgálati módszerük minden kritikát kiáll, statisztikailag értelmezhető. Eredményeiket jól áttekinthető táblázatokba foglalták.

Tanulságos a 12 hónapos kezelést értékelő táblázat, melyből kitűnik, hogy a műtét kb. kétszer jobb eredményt ad, mint az ortézissel végzett konzervatív kezelés és négyszer jobb, mint a várakozás.

[Ref.: A kezdeményezés, hogy elektív műtétet igénylő betegség kezelését sok szempontból körüljárják, dícséretes és követésre méltó. Ezzel együtt kritika tárgyává tehető éppen a hallux valgus esetén az, hogy középkorú, közepes fokú hallux valgust hordozó betegeket választ ki. Ezen deformitások hátterében számos ok, számos anatomiai eltérés különíthető el, emiatt a hallux valgus nem egységes kórkép. A tartási hiba, az anatómiai rendellenességek, a korábbi cipőviselési szokások befolyásolhatják azonos mértékű elváltozások kialakulását, ezzel az azonos kezelés eredményességét. A vizsgálat kivitelezéséből, eredményeiből levonható következtetés nem áll arányban a befektetett munkával.]

Mády Ferenc dr.

Orvosképzés

A traumák újabb irányzatok szerinti nem invazív vizsgálatának és nem műtéti kezelésének hatása a sebészi rezidensképzésre. Lukan, I. K., Carillo, E. H., Franklin, C. A. és mtsai (Dept. Surg. Univ. Louisville School Med., Program in Surg. Univ. Louisville Hosp., USA): J. Trauma, 2001, 50, 1015-1019.

Az újabb diagnosztikai és terápiás lehetőségek jelentős mértékben hatottak a sérültek kezelésére. A CT és ultrahang nem csak a diagnosztikus peritonealis lavage-ok számát csökkentette, de lehetővé tette számos szervsérülés konzervatív kezelését is. Az új eljárások csökkentik a költségeket, kevesebb a szövődmény, a beteg korábban térhet vissza munkájába.

Vannak azonban negatív hatásaik is. Csökkenhet az orvosok jövedelme, az új eljárások költségtérítése alacsonyabb. Egyúttal csökkenti a fiatalok műtéti érdeklődését, kevesebb gyakorlati lehetőséget nyújt számukra, a sebészek tapasztalata csökken.

A szerzők ez utóbbit vizsgálták 6 év (1994–1999) anyagában. A diagnosztikus peritonealis lavage évi 580-ról 21-re csökkent, a CT-vizsgálatok száma 278-ról 575-re emelkedett. 1999-ben bevezették a hasi UH-vizsgálatot (1100 eset). A rezidensek által végzett műtétek száma a nemzeti program szerint nem változott jelentősen (1994-ben 108, 1999-ben 100), de míg a hasi műtétek száma jelentősen csökkent, helyüket égési esetek műtéte és más, nem hasi műtétek foglalták el.

1980–1999 között a műtétek számának emelkedése a szervezeti sérültellátásnak, a súlyos eseteknek szakképzéssel foglalkozó traumaközpontokba irányításával függött össze. Ez a tendencia most megfordult, mert kisebb kórházak is nagyobb arányban vállalják sérültek műtéti ellátását.

A laparoszkópia, endoszkópia, invazív radiológia jelentőségének növekedése csökkenti a nyílt beavatkozások számát, s ez a fiatal orvosoknak a traumatológia iránti érdeklődésének csökkenésében nyilvánul meg. Szerepet játszik továbbá az éjszakai munka, a gyengébb bérezés és egyéb tényezők.

Az elégtelen képzés veszélye miatt más kórházak bevonása a képzésbe, a traumatológia és sebészeti szolgálat integrációja mellett komputer vezérelte mechanikai gyakorlók működtetése segíthet hozzá, hogy a hagyományos traumasebészetben szerzett gyakorlatot ma is elérjék a szakorvosjelöltek.

Kazár György dr.

Sportorvostan

Az intenzív testgyakorlás befolyása a nő reprodukciós rendszerére. Warren, M. P., Perlroth, N. E. (Department of Obstetrics and Gynecology PH 16-30, Columbia University, 622 West 168th Street, New York, NY 10032, USA): J. Endocrinol., 2001, *170*, 1-11.

A testgyakorlás lényeges egészséget befolyásoló tényező, azonban a túlságos fizikai aktivitás a veszélyek sorával társul a női atlétákban. A női reprodukciós rendszer nagyon érzékeny a fiziológiás stresszre. Az atlétanők 6–79%-a reprodukciós eltérésekben szenved, mint elkésett menarche, elsődleges és másodlagos amenorrhoea, valamint oligomenorrhoea. Az eltérések általában a hypothalamus dysfunctiójából, a gonadotropin releasing hormon (GnRH) zavarából erednek, bár ezek a sportágtól függenek. A társuló klinikai következmények: a GnRH elnyomása, infertilitás, csökkent csontdenzitás (ami irreverzíbilisnek tűnik).

Az olyan sportágakban, amelyekben az alacsony testtömeg előnyös, mint a balett, hosszútávfutás, torna, műkorcsolya jellemző a hypooestrogenismus, ami a hypothalamo-hypophyseo-ovarialis-tengely megszakadását eredményezi, a GnRH pulzatilis kibocsátását elnyomja, ami normálisan minden 60–90 percben következik be. Korlátozza a luteinizáló hormon (LH) és kisebb mértékben a follikulusstimuláló hormon (FSH) szekrécióját a hypophysisben, a továbbiakban pedig csökken a petefészekserkentés és az ösztradiolprodukció. A nagyon alacsony LH-szint következménye az elkésett menarche és az elsődleges vagy másodlagos amenorrhoea. A bevitelt meghaladó energiafogyasztás elsődlegesen a GnRH-pulzatilitásra hat. A menarche azokban a lányokban következik be, akik testzsírszintje a testtömeg 17%-át meghaladja, és a meglévő menstruációs funkciójukat vesztik, ha a testzsír a testtömegnek kevesebb, mint 22%-ára csökken. A sportoló nők reproduktív működését elnyomja a soványság, ami lehet, hogy neuroendokrin adaptáció az energiadeficithez. A sportoló nők kóros étvágya és negatív energia-egyensúlya gyakori. A sportolás igényli a nagyon alacsony testtömeget, a fokozott teljesítményt vagy szép megjelenést. Az atlétákra jellemző az enyhén emelkedett LH-szint, valamint LH/FSH-hányados és hyperandrogenismus, inkább mint a hypooestrogenismus.

A hypothalamo-hypophyseo-mellékvese-tengely ebben a szindrómában az androgének szintjét emeli, különösen a dehydroepiandrosteronszulfátét (DHEA-S). A DHEA-S tartósan magas koncentrációja vagy ismételt emelkedése úszókban fordul elő, zavarhatja a tüszők fejlődését, anovulatiót vagy amenorrhoeát idézve elő. A magas androgénszint pozitív hatással van az izomtömegre, ami előnyös a sportban, ahol a teljesítmény jelentős meghatározója az erő. Az androgének természetes kiválasztódást jelenthetnek ezekben a sportágakban.

A menarche előtti balett meghosszabbíthatja a pubertast megelőző időszakot, erre utal az alacsony gonadotropin- (LH- és FSH-) szekréció és a minimális emlőfejlődés, a thelarche. A balett-táncosok pubertáskori fejlődése és menarcheja az aktivitás szintjével van kapcsolatban, és a relatív inaktivitás periódusában a serdülés jelentős mértékben progrediál és kezdődik a menstruációs ciklus. A pubertás és menarche késése összefüggésben lehet a serdülés korában lévő atlétákban az energiafelhasználással.

A késői menarcheval járó elhúzódó hypogonadismus kedvezhet a csontok hossznövekedésének, ami a felső-alsó testhányados csökkenését, a felső végtagok fesztávolságának növekedését eredményezi, különösen balett-táncosokban. Az amenorrhoeás atléták gonadotropinszintje visszatér a menarche előttire, de a pihenés periódusában a másodlagos amenorrhoea megszűnik.

Atlétákban az elégtelen lutealis fázis, az anovulatio és oligomenorrhoea jelentősen gyakrabban fordul elő. A stressz alacsony ösztrogénszintű atlétákban osteopeniára és osteoporosisra hajlamosít, fokozódik a scoliosis és csonttörés veszélye. A csontdenzitás csökkenése az utolsó eleme a női atléta triásznak: táplálkozási rendellenesség, amenorrhoea és osteoporosis. A scoliosis a balett-táncosok 24%-ában fordul elő. A scoliosisos táncosok 83%-ának késett a menarcheja, míg a scoliosis nélküliek csak 54%-ának.

Gyakran 1–2 kg testtömegnyereség vagy 10%-os aktivitáscsökkentés (tartamban vagy intenzitásban) elegendő a dysfunctio megszüntetéséhez. Egyes adatok szerint a szájon át szedett fogamzásgátlók nagyobb adagjai megelőzhetik a csontvesztést, de a már bekövetkezett csontvesztést nem pótolják. Fiatal amenorrhoeás atléták hormonpótló kezelése csak a csontnövekedés befejezése után végezhető. A csontsűrűség csökkenése direkt kapcsolatban van az amenorrhoeával és nem pótolható. Ezért lényeges az amenorrhoeás atléták menstruációjának mielőbb visszaállítása, hogy a csontvesztés és csontkomplikációk minimálisak legyenek.

Jakobovits Antal dr.

Urológia

Prostataspecifikus antigén vizsgálata a prostatarák korai diagnózisában. Barry, M. J. (The Medical Practice Evaluation Center, Massachusetts General Hospital, 50 Staniford St., 9th Fl., Boston. MA 02114, USA): N. Eng. J. Med., 2001, *344*, 1373-1377.

A lap klinikai gyakorlat rovatában feltett kérdés: vajon szükséges-e a PSA vizsgálata egy olyan 65 éves emberben, akiben rectalis digitális vizsgálattal kórosat nem észleltek és korán kívül más rizikófaktora nincsen? A válasz a következő megfontolásokon alapszik:

A klinikai probléma. A prostatarák incidenciája rohamos mértékben emelkedett az Amerikai Egyesült Államokban a PSA-teszt 1987-ben történt bevezetése óta, amely 1992-ben érte el tetőzését. Ugyanezen idő alatt a halálozási ráta emelkedett, majd csökkent, ismeretlen okok miatt. A szűrővizsgálatok hívei hajlamosak voltak ezt a korai felfedezésnek tulajdonítani. Megfontolandó azonban, hogy Angliában és Walesben ugyanilyen hullámzás zajlott le a betegség halálozási rátájában, ahol is szó sem volt az amerikai intenzitású szűrésekről és a prostatarák incidenciája is minimálisan növekedett. A PSA-szűrés problémája ellentmondásos: nincsen olyan randomizált tanulmány, amely bizonyítaná, hogy a korai diagnózis és az agresszív kezelés csökkenteni volna képes a mortalitást. Randomizált tanulmány hiányában tovább növeli az ellentmondásokat a betegség szokatlan epidemiológiája és természetes lefolyása. A PSA-teszt beve-

zetésével a prostatarák diagnózisának rizikója 16% az élet folyamán, míg a betegség halálozási rátája 3%. Mindenesetre 31 900 férfi halálozott el az elmúlt évben Amerikában. A korai felfedés célja nem csak a mortalitás, hanem a morbiditás és a lokális tünetek csökkentése is. Ezeket a potenciális előnyöket kell lemérni a PSA-teszt értékelésénél a hátrányokkal szemben, amelyeket egy hibás teszteredményre alapozott radikális kezelés szövődményei jelentenek, egy rákdiagnózis következményeivel, a fals diagnózis miatti szorongással és azzal a félelemmel, ami a rákkal való foglalkozásból ered egy olyan rákbetegség következtében, amely talán egyébként soha sem lett volna evidens.

A PSA-teszt. Nem tisztázott a szenzitivitás és a specificitás kérdése, de az a küszöbérték sem, amelynél prompt biopsia végzendő. Hagyományosan 4 ng/ml, amelyet a normális felső határának tekintenek. A csak enyhén emelkedett érték esetén szokták ajánlani a teszt megismétlését 48 óra szexuális absztinencia után is. Standard eljárás gyanús értékek esetén vagy ha a rectalis tapintási lelet nem egyértelmű, az ultrahangvezérléssel végzett biopsia. Egyes vizsgálatok szerint gyanús tapintási lelet és 4 ng/ml PSA mellett 10% a rák valószínűsége. Érdekes számok, hogy egyes tanulmányok szerint 45%-kal több rákos esetet derítettek fel egyedül PSA-vizsgálattal, mint csak rectalis vizsgálattal önmagában, míg egyedül a rectalis vizsgálat önmagában 18%-kal több esetet fedett fel, mint a PSA önmagában. Ma általánosan a többszörös biopsia (6 szövetmintával) az elfogadott. Bizonyos vizsgálatok szerint emellett is még 10% a valószínűsége annak, hogy felismerhetetlen rákos szövet marad a prostatában. Igen heves viták folynak arról, hogy mi az optimális száma és módszere a biopsiás mintavételnek és milyen időközben szükséges megismételni. Az a tény, hogy a biopsiákban sem tisztázható teljesen megnyugtató módon a rák jelenléte, igen nagy aggodalmat keltett az emberekben, és egy külön kórkép kialakulását eredményezte, amelyet „PSA-dyniának" neveztek el. Az Egyesült Államokban az öregkort, a fekete rasszt és az anamnézisben szereplő családi előfordulást tartják legfontosabbnak a prostatarák diagnózisának gyakoribbá válása szempontjából.

A PSA-teszt hatékonyságának javítása. A PSA-teszt specificitása szuboptimális: a 4 és 10 ng/ml értéket mutató betegekben a biopsia 75%-ban negatív volt. Különösen nehéz problémát jelent sokszor a prostatahyperplasia és a prostatarák elkülönítése. Segítségünkre lehet ebben a PSA-szint és a prostata volumenének, valamint denzitásának az arányba állítása, amely bonyolult és nehéz feladat. Számításba lehet venni az ún. PSA-velocitás megfigyelését, amely azt jelenti, hogy ha a PSA-érték emelkedése évenként a 0,75 ng/l-t meghaladja, akkor inkább valószínű, hogy rákos folyamattal állunk szemben. Ehhez azonban évente háromszor ismételni kell a vizsgálatot, megfelelő precizitással. Elterjedőben van a vérben szabadon keringő és a kötött PSA arányának összehasonlítása, mert érdekes módon rákos esetekben a keringő PSA értéke jóval alacsonyabb, mint prostatahyperplasiában. Sokan azon a véleményen vannak, hogy ha az arány 25% vagy több, akkor nincsen szükség biopsiára. Ehhez azonban nagyon jó laboratórium kell.

A szűrés intervalluma. Jelen állás-pont szerint – tekintetbe véve a prostatarák lassú növekedési tendenciáját – általában a kétévenkénti vizsgálatot tartják szükségesnek, amelyet a szerző 40–45 éves korban javasolt elkezdeni és 75 éves korban befejezni, ugyancsak, ha az értékek 65. évtől kezdve perzisztálóak.

Stratégiák és bizonyosság. Nincs döntő bizonyíték arra nézve, hogy hasznos vagy nem a prostatarák korai felfedése. Talán a most folyamatban lévő randomizált tanulmányok választ szolgáltatnak erre a kérdésre. Egyes tanulmányok nem találnak a halálozási rátában különbséget a PSA-val tesztelt vagy nem tesztelt prostatarákosok halálozásában. Mások szerint viszont valamivel kisebb a halálozás mértéke a tesztelt csoportban.

Bizonytalanság adódik abból is, hogy az érdekelt szakmák, az urológusok és az onkológusok agresszív és egyáltalán nem szövődménymentes módszereket használnak (radikális műtét, besugárzási módszerek külső forrásból, brachyterápia). Ha ezen módszerek kevesebb szövődménnyel járnának, akkor nem lenne oly sok vita a prostatarák korai felfedéséről.

Irányelvek. U. S. Preventive Services Task Force (1969) nem ajánlja a rectalis digitális vizsgálatot, a PSA meghatározást vagy a transrectalis ultrahangvizsgálatot a prostatarák rutinszerű szűrésére. American Cancer Society azt ajánlja az egészségügyi hatóságoknak, hogy tegyék lehetővé a PSA-teszt és a rectalis digitális vizsgálat lehetőségét évenként az 50 éven felüli vagy idősebb betegeknek, akiknek várható élettartama még legalább 10 év. 45 évtől kezdődően javalltnak tartja a vizsgálatot rizikófaktorok esetében. American College of Physicians és az American Society of Internal Medicine szerint a döntés legyen egyéni és szülessék meg a páciensszel történt részletes megbeszélés után. American Urological Association: ajánlja a páciensszel való részletes megbeszélést, felvilágosítást és támogatja az 50 éven felüli, tünetmentes betegekben a PSA-tesztet, valamint azokban, akiknek életkilátásai 10 éven felüliek.

Konklúzió és ajánlás. A PSA-teszt sok esetben felfedheti a korai prostatarákot. A prostatarák korai felfedésének hasznossága nem bizonyított, ugyanígy esetlegesen hátrányos jellege sem. A korai felderítés stratégiája és optimális formája nem alakult ki. Mindenesetre az érintett életkorú férfiaknak fel kell hívni a figyelmét a PSA-teszt igénybevételének lehetőségére, annak előnyeivel és hátrányaival együtt és a problémát teljes mélységében meg kell beszélni az informált döntés érdekében. Randomizált tanulmányok azt mutatják, hogy az ilyen információk után jelentősen csökkent azoknak a száma, akik a szűrést választották, de még így is sokan vannak, akik a szűrést igénylik. A klinikusnak egyik döntés miatt sem kell aggódnia.

Scultéty Sándor dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket** elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe. A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

Adatok az endotheldysfunctio kérdésköréhez

T. Szerkesztőség! Az Orv. Hetil., 2001. *31.* számában jelent meg Nagy Judit dr. és mtsai: Endotheldysfunctio c. közleménye. A vascularis rendszer belső felszínét borító endothelium igen nagy felületet jelent, tömege is számottevő. Egységesen vascularis endotheliumról szólunk, az aortát bélelő, a praecapillaris, capillaris, postcapillaris venulák és vénák endotheliumának sejtjei azonban még mikromorfológiailag sem teljesen azonosak, funkcionálisan pedig még inkább különböznek. A kutatások korábban elég mostohán bántak ezzel a területtel, az utóbbi időben azonban igen sok alapvető fontosságú adat birtokába kerültünk. Mindezek és az endothelium élettani, kórélettani jelentősége miatt időszerű a funkció, a funkciózavarok áttekintése, összefoglalása. A feladat nagy, a vállalkozás sikeres teljesítése szerteágazó ismeretanyag birtoklását, jó tollat kíván. Bizonyos, hogy a munka a szerzők tiszteletreméltó igyekezete és a következő néhány megjegyzés, kiegészítés ellenére sem lesz tökéletes. A többször értelemzavaró szövegrészekkel részletesen nem kívánok foglalkozni, csak megemlítek egy-két példát.

– „az érfal sejtjeinek növekedését" Az egyedi sejtek megnagyobbodásáról, éréséről, differenciálódásáról, sejtszaporodásról van szó?

– „...termelt ismert molekulák száma meghaladja a százat". Az egymástól különböző molekuláris szerkezetű, funkciójú anyagok száma több, mint száz.

A továbbiakban nem megfogalmazásokat érintő megjegyzésekről lesz szó. A *2. táblázat* a nitrogén-monoxid, a *3. táblázat* az endothelinszintézist befolyásoló tényezőket foglalja össze. A *2. táblázatban* a serkentők sorában található „TGF-b (!)", a *3. táblázatban* „TGF-β". A lábjegyzetbe mindkét helyen „thrombocyta eredetű növekedési faktor" magyarázó szöveg került. A felkiáltójelről nem tudható, hogy mire szolgál, a b és β valószínűleg identikus jelek, de nincs rendben a magyarázó szöveg sem. Mindenek szerint a transforming growth factor β-ról van szó, amit egyaránt termelnek az endothelialis, epithelialis, haemopoieticus, ideg- és kötőszöveti sejtek. Ezeken a sejteken a TGFβ receptorok is fellelhetők. Az endothelialis sejtek kizárólagos módon, nagy mennyiségben tartalmaznak endoglint, amely TGFβ típusú III. receptor homologon. Az endoglin és egy másik, TGFβ típusú I. szerű receptor, az ún. ALK-1 congenitalis defektusa magyarázza a teleangiectasia haemorrhagica hereditaria létrejöttét. A TGFβ egyéb szerteágazó funkciói mellett jelentősen befolyásolja az angiogenesist és az atherosclerosis kialakulását. Az értelmező szöveg alapján szóba jöhetne még a platelet derived growth factor esetlegesen. Ennek azonban A és B jelölésű molekuláris láncai ismeretesek, de nincs sem b-vel, sem β-val jelzett molekuláris alakja. Ezt elsősorban valóban thrombocyták termelik (de macrophagok, endothelialis sejtek, fibroblastok hasonlóan). A PDGF-nek két receptortípusa (α és β) ismeretes. Ezek különböző előfordulású sejtek mellett endothelialis és simaizomsejtmembránokon is fellelhetők (1, 2).

A vasculitisek keletkezésében, és ezen keresztül az atherosclerosis patogenezisében valóban többféle kórokozó lehetséges szerepe szóba került (*Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori,* EB- és cytomegalovírusok). Vita tárgya az irodalomban a bronchitis chr., gingivitisek, periodontitisek, sinusitisek kórokozóinak a hatása. Mindezek utalhatnak az immunodeficientiák jelentőségére. Mindenfajta infekciós és nem infekciós eredetű szöveti károsodás védekező jellegű, ún. szervezeti akut fázis reakciót vált ki. Ennek része a rendszerint körülhatárolt „gyulladás". Ha az elhárító válasz sikeres, a kórokozó eliminálódik és restitutio ad integrum következik be. Ha különböző okok miatt a sanatio elmarad, nem szűnik meg a folyamat, az inflammatio krónikussá válik, és maga vezet klinikai, patológiai következményekre. Krónikus infekció, autoimmun vagy más eredetű patológiai folyamat esetében az érintett szövet, szerv vasculaturája sem maradhat érintetlen, az endothelium is legalább „dysfunctiós", de az endothelialis sejtek kiterjedten aktiválódhatnak (LPS, citokinek) (5). Permanens inflammatio esetén a szervezeti elhárító válasz részeként, annak keretében megváltozik az ún. akut fázis reaktánsok koncentrációja különböző mértékben és irányban. Atherosclerosisban például emelkedett lehet a CRP, fibrinogén, szérumamyloidA és más, ún. pozitív reaktáns, míg csökkenhet az ún. negatív reaktáns (például ApoA-I) szintje a vérben.

Az inflammatiós folyamat integráns része a fehérvérsejtek (granulocyták, monocyták, lymphocyták) migratiója az intravascularis térből a sérült szövetekbe. Ebben kitüntetett szerepe van a postcapillaris venulák endotheliumának. A döntően nagy erekre lokalizálódó vasculitisek kivételével ezért vesz részt ezen érszakasz a történésekben annak klinikai és patológiai következményeivel együtt. A sejtvándorlás nagyon összetett, de rendkívül pontosan regulált folyamat. A fehérvérsejt-kivándorlás legkezdetibb szakaszában, a kipányvázásban és görgésben a selectinek közreműködése a meghatározó az aktivált endotheliumon. Az L-selectin a fehérvérsejtek felszínén, az E-selectin az endothelialis sejtekben található, míg a P-selectin a thrombocytákban van és az endotheliumban ún. Weibel–Palade-granulumokban tárolódik a von Willebrand-faktorral együtt. Az adhéziós molekulák kimutatása a legkülönbözőbb etiopatogenezisű folyamatokban lehetséges (3, 4, 6, 7).

Az utolsó bekezdésben található „...az endotheldysfunctio (= korai, szubklinikai atherosclerosis) ..." a fentiek alapján sem tartalmilag, sem szemléletileg nem helytálló megfogalmazásnak minősíthető.

Nem elsősorban a szerzőknek címezve, kérdéses az analitikus megközelítésű endothelialis „dysfunctio" fogalom használata erőltetésének a megalapozottsága. Az endothelialis sejtaktivációtól a sejtpusztulásig tartó „dysfunctio" nem sui generis önálló jelenség. Leggyakrabban különböző etiopatogenezisű szervezeti folyamtokban zajló endothelialis élettani-kórélettani-patológiai történések soráról van szó. Talán még az elsődleges vasculitisek egyik-másik típusában lehetne izolált endotheliumlaesióról beszélni.

IRODALOM: 1. *Blobe, G. C., Schiemann, W. P., Lodish, H. F.:* Role of Transforming Growth Factor β in human disease. N. Engl. J. Med., 2000, *342,* 1350-1358. – 2. *Callard, R., Gearing, A.:* The cytokine. Facts book. Academic Press, London, 1994. – 3. *Hyka, N., Dayer, J-M., Modoux, C. és mtsai:* Apolipoprotein A-II. inhibits the producti-

on of interleukin-b and tumor necrosis factor-a by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. Blood, 2001, *97*, 2381-2389. – 4. *Jakab, L., Kalabay, L.:* A szelektinek élettani, klinikai szerepe. LAM, 1999, *6*, 284-292. – 5. *Jakab, L., Kalabay, L.:* The acute phase reaction syndrome. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1998, *45*, 409-418. – 6. *Munford, R. S.:* Statins and the acute phase response (Editorials): N. Engl. Med., 2001, *344*, 216-218. – 7. *Shoenfeld, Y., Sherer, Y. Harats, D.:* Atherosclerosis as an infectiosus, inflammatory and autoimmune disease. Trends Immunol., 2001, *22*, 293-295.

Jakab Lajos dr.

T. Szerkesztőség! Ezúton szeretném megköszönni, hogy Jakab Lajos professzor úr levelét megkaphattuk és arra a következőkben reflektálhatunk:

Jakab Lajos professzor úr a cardiovascularis és atherosclerosiskutatások hazai kiválósága. Nyilvánvaló, hogy az „Endotheldysfunctio" című közleményünkhöz számos értékes kiegészítést tud tenni és meg is tette. A téma irodalma olyan kiterjedt, hogy további oldalakon lehetne folytatni az új ismeretek közlését.

Az endothel „dysfunctio" fogalom mögötti elváltozásokat, hipotéziseket számosan megfogalmazták, egyetértek, hogy nem tükrözi mindenben a tényeket. A TGFβ természetesen a mi cikkünkben is a transforming growth factor β.

Nagyon röstellem, hogy a kefelenyomat átnézésénél nem vettem észre, hogy a szerkesztőség által átszerkesztett 2 táblázat alá utólag bizonyára kézzel beírt rövidítésmagyarázatot a gépíró feltehetően nem tudta elolvasni és egy olyan szót (thrombocyta) rögtönzött oda, melyet ő is ismer. Ha az ember egy rövidítést vagy szót sokszor látott életében, elsiklik olvasásnál a helyesírása felett.

Még egyszer köszönjük Jakab professzor úr megtisztelő figyelmét, a rendkívül hasznos kiegészítő információkat.

Nagy Judit dr.

Év végi gondolatok a lap megújulásához

T. Szerkesztőség! Az év vége alkalom arra, hogy helyzetünket felmérjük, de a millennium is erre kényszerít. Különös véletlen, hogy az Orvosi Hetilap épp ebben az évben jelent meg új köntösben, régi-új kiadó gondozásában. Az új köntöshöz írt főszerkesztői köszöntés, történelmi áttekintés további gondolatokat ébresztett.

A rendszerváltoztatás ellentmondásait a lap története is tükrözi. Az anyagi támogatás megvonása a lap létét fenyegette. Öntudatosabb nemzetek körmös kézzel ragaszkodnak hagyományaikhoz. A Markusovszky Lajos által 1857-ben útjára indított Orvosi Hetilap szellemi-kulturális örökségünknek hivatalosan is elismert része.

Markusovszky Lajos nagy orvos és nagy hazafi volt. Felismerte a tudomány anyanyelven történő művelésének jelentőségét. Akkor az elnémetesítés, ma az eltúlzott, hibásan felfogott globalizáció fenyegeti nyelvünk kifejező erejének megőrzését. Gondolataink kifejezése írásban küzdelem. A szellemi tartalom felülmúlhatja a nyelv kifejező erejét. Főszerkesztő úr közlési szemléletét – a minőségi klinikai-kutató munka eredményeit magyar nyelven közölni és a magyar publikációs tevékenységet hivatalosan is elismertetni – alapvetőnek tartom. Az orvostársadalom értékeli a színvonal fejlesztésére irányuló törekvéseket. Az Orvosi Hetilapot már most is a legszínvonalasabb hazai orvosi folyóiratnak tartjuk.

Kellemes meglepetés volt, hogy a lapban Németh László, az orvos-író születésének 100. évfordulójáról is megemlékeztek. Németh László géniusza, szellemi hagyatéka Isten ajándéka és figyelmeztetése a balsors által a 20. században sokat tépett nemzetünk számára. Gondolatai közül csak egyet idézek, a minőségi munka jelentőségét. A magyarságot a minőségi munka tarthatja meg a Kárpát-medencében és adhat jogot a történelmi műhelyhez az új évezredben. Kívánom, hogy az Orvosi Hetilap legyen egy erős pillér ebben az építkezésben.

Fodor János dr.

BESZÁMOLÓK

24. Európai Cystás Fibrosis Konferencia

Bécs, Hofburg Konferenciacentrum, 2001. június

A patofiziológiai történések, az obstrukció folytán beálló ventilációs-pertúziós egyenetlenség az oxigénszaturáció csökkenéséhez vezet, amely először éjszakai hyposaturatioban nyilvánul meg (Am. J. Respir. CCm. 2001, *163*, 129). A „bilevel pressure support" normális szinten tartja az oxigénellátást. A légzés mechanikus igényét egy 2,5 mm-es teflonkatéter orron át történő lenyelésével, a nyelőcső és a gyomor nyomásának légzés alatti mérésével egyszerűen lehet vizsgálni. A CF-s gyerek „normál" légzése elérheti azt a transzdiafragmanyomást, amelyet az egészséges felnőtt a maximális akaratlagos ventilációnál mutat! A mechanikus légzéssegítés megkezdésének időpontja még nem alakult ki: ha a pCO_2 45 Hgmm fölé nő? ha alvászavar lép fel? A volumen- és nyomáskontrollált légzési mód között a beteg választhat, többnyire az utóbbit kedvelik.

A gas-liquid pumping jelenség fontossága valószínűleg a fizioterápiában is magyarázatot ad a beavatkozások hatásának megítélésében: a drenázs, a testhelyzet, a tréning életkorral is változó alkalmazhatósága ettől is függ. Az active cycle of breathing (Res. Med., 1999, *93*, 660-665), a mellkasi nagyfrekvenciás oszcilláció, a collateralis ventilációs technika, a ventilációs aszinkrónia erősítése az újabb irányzatok e téren (Thorax, 2001, *56*, 237-241).

Korai gyulladás és fertőződés: melyik a tojás és a csirke? A szabad neutrofil elasztáz felszaporodása, a lipidperoxidáció fokozódása a korai marker a hörgőmosó-folyadékban, a fertőzött tüdejű CF-esekben ezek 5-10-szer nagyobbak. A spirogram változása kevésbé érzékeny jel. A pseudomonas biofilmképző tulajdonsága, a quorum-sensing súlyosbítja a fertőzés következményeit, az azythromycin 250 mg/nap sok hónapon át szedve kedvezően csökkenti a pseudomonasok e hatását. A nem mucoid pseudomonasszá alakítás, az oxigéngyökök hatásának tompítása, a quorum-sensing gátlása a jövő egyik lehetősége. A pseudomonas mutációkra hajlamos, sok mutátor faktor van jelen CF-ban (Science, 2000, *288*, 1251). Az antibiotikumok is fokozzák a mutációkat a polimixin (colicin) kivételével. A bacilusok bizonyos életszakaszaikban hajlamosak a mutációra, e képességük alakítható, „mutázok" keresése folyik.

A gyógyszerbelégzést segítő eszközök folyamatos fejlesztése útja a légzésvezérelt jet inhalátorok elterjedéséhet vezetett. A 2 ml-es folyadéktérfogat válik elfogadottá, a gyógyszereket is ilyenre alakítják a gyárak, emellett egyszerre kiszippantható, egyszerhasználatos kiszerelésben kerülnek forgalomba. Nagyon sok tényezőn múlik, köztük a betegen is, hogy mennyi jut a tüdő megfelelő részébe ezekből. A gyógyszertúladagolás esélye elektronikus rendszerrel csökkenthető.

A képalkotó eljárások közül a röntgen még évtizedekig használatban lesz, de a nagy felbontóképességű CT (HRCT) egyre inkább átveszi a szerepét, mert a klinikummal jól korreláló, kvantifikálható, pontrendszerbe illeszthető kiértékelést tesz lehetővé. A csecsemők klinikai jelet még nem adó kislégúti megbetegedése jól látható. A low-dose CT kisebb sugárterheléssel jár, a multislide CT gyorsabb, a MR perfúziós ábrázolás és a HASTE a ventiláció rendellenességeit is mutatja. A HRCT drágább (230 dollár) és nagyobb sugárterhelést jelent, de háromdimenziós információt ad, standardizált, érzékeny, a spirogrammal és a klinikummal jól korrelál, érzékenyen jelzi a javulást, végpontnak is alkalmas. Négyéves kor alatt évente, e felett kétévente indokolt a rutinellenőrzés. Korán jelzi pl. a mucusdugót. A hasi képalkotó eljárásokkal a portalis vérkeringést is vizsgálni kell, MR-cholangiographia is indokolt, évente UH-kontroll tanácsos.

A surfactantok szerepe nagy, az alveolusok az idő 100%-a helyett csak 46%-ban vannak nyitva a CF-os betegekben. Az állatokban hatásos foszfatidilglicerin- és -kolin-inhaláció csak percekig hat, ennek oka nem ismert. Jobb surfactantok kutatása folyik.

A baktériumkolonizáció (a krónikus infekció) nem előzhető meg, de a krónikus gyulladás igen. Staphylococcus per os kombinációkkal 70%-ban kjiirtható, a fertőzöttség visszatérését szérumellenanyagok jelzik. A születéstől két éven át folyamatosan szedett flucoxacillin vagy az epizodikus antibiotikus kezelés (Ped. Pulmonol. 2001, *31*, 13-16) gátolja a krónikus gyulladás felléptét. A pseudomonas évente 1–2%-ban telepszik meg, amióta ismerjük a betegről betegre terjedés lehetőségét, azóta későbbi életkorban. Nem irtható ki, de az alginátgén aktiválása pl. azythromycinnel fékezhető. Az exacerbatiok kezelése nem állítja helyre a romló légzésfunkciókat, ezért is a megelőzés lenne a jobb. Colistin plusz ciprofloxacin folyamatosan belélegezve-beszedve klinikai tünetmentességet ad hosszú évekre, a spec. IgG-szint alacsony marad. A tobramycinnel folytatott tanulmányokat megelőzően nem volt kellő vizsgálat, amely a belélegzett antibiotikumok hatásosságát bizonyította volna. A napi 300 mg tobramycin (TOBI) egy-egy hónapra, colistinnel váltakozva nem vezet tobramycinrezisztenciához, és lényegesen csökkenti az intravénás kezelések szükségességét, lassítja a légzésfunkciós paraméterek romlását. Hároméves kor alatt a hörgőmosás is diagnosztikus eszköz a bakteriális kolonizáció kimutatására. A korai években a tüdőparenchima még nem károsodott, csak a légutak, a HRCT ezek nyálkahártyájának megvastagodását érzékenyen jelzi. A harminc éve ismert fosfomycin valószínűleg megújuló használat előtt áll, például meronemmel kombinálva csaknem minden pseudomonas törzs ellen hatékony, gyakran a cepacia ellen is. A CF-es betegben az antibiotikumok valószínűleg kissé gyorsabban metabolizálódnak. A meticillinrezisztens St. aur.-t (MRSA) mindenképpen meg kell próbálni kiirtani, ez a vancomycinnel az esetek felében sikerülhet.

A Pulmozine 474 (random 239 kezelt és 235 placebo) betegen 2 éves használat alatt 3%-os FEV_1 és 8%-os FEV_{25-75} javulást okozott, az exacerbatiók esélyét 34%-al csökkentette. Hatéves kor felett minden CF-es beteg kell, hogy kapja, pseudomonas kolonizációra tekintet nélkül (Pulmozyme Early Intervention Trial).

A születéskori kis fejkörfogat gyanújel CF-re vagy egyéb táplálkozási zavarra (Pediatr. 2001, *68*, 160-164).

A transzplantáció már régóta nem „kísérlet". A túlélés kettős tüdő esetében 90% felett van (Lancet, 1998, *351*, 24), e betegek 80 százaléka önálló életvitelre képes. Lobusátültetést kb. 100-at végeztek eddig, főleg a Los Angeles-USC-n. Az évi 20-nál több műtétet végző helyek számítanak gyakorlottnak. Az ellenjavallatok között a Ps. cepacia-fertőzöttség elég nagy súllyal szerepel. A „non beating heart donor" felhasználása bővítheti a donorkínálatot.

Az Eur. CF Társaság 2002-től J. of Cystic Fibriosis címmel negyedéves újságot jelentet meg, ennek előzetes száma közölte az előadásösszefoglalókat. A 375 poszter között négy magyar is szerepelt (melléküreg-érintettség, hazai regiszter és genetikai vizsgálatok, fizioterápia és gyógyszerbelégzés, a máj érintettsége CF-ben) *Holics K., Garami M., Borka P., Apor P.* első szerzőséggel.

A pseudomonasinfekciók kezeléséről európai állásfoglalás jelent meg az Eur. Respir. J. 2000, *16*, 749-767. oldalain. A 2000. évi amerikai és firenzei CF-kongresszusok előadásai a referálóknál lemezen megvannak.

Apor Péter dr., Borka Péter dr.

Kell-e félni a statinoktól? Amit a statinokról tudnunk kell

A vér mindenkori koleszterinszintjét a szervezet koleszterinszintézise és a táplálékból felvett koleszterin mennyisége határozza meg. A koleszterinmentes diétával mintegy 10%-os koncentrációcsökkenés érhető el. A familiaris hyperlipidaemiák esetében azonban a vérzsír szignifikáns redukálása (30–40%) csak gyógyszeres kezeléssel valósítható meg.

A statinok olyan készítmények, melyek a koleszterin bioszintézisét gátolják a májban a HMG-CoA- reduktáz aktivitásának csökkentésén keresztül, az úgynevezett „rate limiting" lépésnél. A kompetitív gátlás eredménye a csökkent mértékű koleszterinképződés. E vegyületek kisebb mértékben a triglicerid koncentrációját is csökkentik, valamint kedvezően befolyásolják a HDL-szintek.

A statinok csoportjába sorolt vegyületek egy része, a compactin és lovastatin előfordul a természetben. Ezeket a vegyületeket gombákból izolálták. A prava- és simvastatin félszintetikus termékek, míg az utóbbi időkben szintetikus statinokat is előállítanak. Ezek közé a fluva-, atorva- és a cerivastatin tartozik. A fermentációs úton termelt statinok molekulaszerkezete nagyon hasonló, jellemző rájuk a hexahidronaftalén gyűrű, a metil-, ill. a dimetil-vajsavas észterlánc és a hidroxisav, míg a szintetikus származékok eltérő kémiai struktúrájúak.

A lovastatin és a simvastatin gyógyszerformája lakton. A laktongyűrű a májban hidrolizálódik, és belőle aktív hidroxisav keletkezik. E vegyületek az extrahepaticus szövetekben a koleszterinszintézist nem gátolják, mivel koncentrációjuk rendkívül kicsi. A máj koleszterintartalmának csökkenése a szteroidok koncentrációjának csökkenéséhez vezet, mely következtében LDL-receptorok expresszálódnak. Az LDL-receptorok számának növekedése magával hozza a keringő apoB-100 tartalmú apolipoproteinek (IDL, VLDL, LDL, Lpa) koncentrációjának csökkenését. A statinokkal történő kezelés az apoB-100-szintézis csökkenését eredményezheti. Tehát a VLDL mérsékeltebb képződése a májban, és eliminálása a szérumból kedvező hatás. A statinok kedvezőtlenebb hatása, hogy a kezelés során fokozódik a HMG CoA-reduktáz enzim szintézise is.

A lipidszintcsökkentő hatás eltérő a különböző statinok esetében. E vegyületek epesavcsökkentő készítményekkel együtt adva még hatékonyabbak lehetnek a lipidanyagcserezavarok terápiájában. Fibrátokkal adva tovább csökkenthető a szérumtriglicerid szintje. Tehát a statinok kiválóan alkalmazhatók az emelkedett szérum-koleszterin-szintű szívkoszorúér-betegségben szenvedő betegeknél, a coronariaatherosclerosis progressziójának lassítására, a myocardialis infarctus, ill. a halálozás rizikójának csökkentésére. Az e csoportba tartozó készítményeken belül a természetes statinok közül a simvastatin és a pravastatin ajánlottak a myocardialis revascularisatiós beavatkozások rizikójának csökkentésére, a stroke és a transitoricus ischaemiás rohamok rizikójának mérséklésére, valamint a coronariaatherosclerosis progressziójának lassítására, beleértve az új plakkok és a teljes elzáródások kialakulását. Utóbbira a lovastatin és a fluvastatin is javallt.

Megfelelő diéta mellett a primer hyperlipidaemiában, beleértve a heterozigóta familiaris hypercholesterinaemiát (Fredrickson IIa) és a kevert hyperlipidaemiát (Fredrickson IIb) az összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, triglicerid-, apolipoprotein B-szint csökkentése, a HDL-koleszterin-szint emelése érhető el ezen gyógyszerek alkalmazásával.

Szerepük jelentős a homozigóta familiaris hypercholesterinaemiában az apolipoprotein B-szint csökkentő hatásuk miatt, ill, az összkoleszterin- és LDL-koleszterin-koncentrációk mérséklésében.

E szerek kisebb mértékben képesek csökkenteni a szérumtriglicéridszintet hypertriglyceridaemiában (Fredrickson IV) és primer dysbetalipoproteinaemiában (Fredrickson III).

A készítményekkel kapcsolatban leggyakrabban előforduló mellékhatás a máj transzamináz enzimaktivitásának növekedése és a myopathia. A rhabdomyolysis tünetei (izomfájdalom, izomgyengeség, nyomásérzékenység, láz, hányinger, sötét vizelet) főleg akkor jelentkeznek, ha nikotinsavval, fibrátokkal vagy erythromycinnel együtt történik a statinkezelés. A kialakuló veseelégtelenség a halál oka. Ez a súlyos mellékhatás azonban csak idősebb korban, ill. a statinok nagyobb dózisa mellett és az említett kombinációkban jelentkezhet.

Egyéb mellékhatások is ismertek, mint például terhességben a magzati károsodás vagy ritkán a cataracta. Kumarinszármazékokkal együtt adva fokozódik az antikoaguláns hatás. A statinokkal történő kezelés megkívánja az őszinte orvos-beteg kapcsolatot.

Irodalmi adatok alapján vált ismertté, hogy 10% koleszterinszint-csökkenés az infarctus kockázatának 20%-os csökkenésével jár. Tekintettel a statinok kiváló lipidszintcsökkentő hatására ez az érték 25–45%-ra változhat.

Az első statinok már a nyolcvanas évek végétől kaphatók. A világon először a lovastatin, majd a simvastatin, később a fluvastatin és pravastatin került bevezetésre, végül az atorvastatin és a forgalomból már kivont cerivastatin, melyet 1998-ban vezettek be az USA-ban. Számos túlélési vizsgálatot végeztek az elmúlt években. Legismertebb a „Skandináv Simvastatin Túlélési Vizsgálat", melyben megállapították, hogy 42%-kal csökkent a szívhalálozás és 30%-kal az összhalálozás.

Statinok hatására lelassul a koszorúér-elmeszesedés folyamata, sőt az esetek 30%-ában regresszió figyelhető meg. Ezek a vegyületek szívsebészeti eljárásokat pótolhatnak. Ismertté vált a statinok gyulladásgátló hatása, kedvező befolyása az oxidoredukciós folyamatokra és az alapreakciók következményeként igazolható volt thrombosisgátló hatásuk is.

Ma a világon 60–80 millió embert kezelnek statinokkal. A napokban visszavont cerivastatin hatóanyagú Lipobay (Bayer) készítményt megközelítően 6 millióan szedték. A fatális kimenetelű rhabdomyolysis előfordulása statinok hatására 1 az 1 millióhoz. Ez az arány cerivastatinnal történő kezelésnél megközelítően 10 az 1 millióhoz, azaz tízszeres növekedést mutatott. Magyarországon körülbelül 90 000 ember szed statint, bár 600 000-re becsülik azok számát, akiknek feltétlenül szüksége lenne e készítményekre, melyek gyógyszerformája nem tartalmazza a cerivastatin hatóanyagot. Ennek szerencsére az az oka, hogy az OGYI szigorú előírásai miatt eddig nem került bevezetésre az új hatóanyagot tartalmazó Lipobay, ill. Baycol készítmény, bár a kisebb hatóanyag-koncentrációjú készítmények törzskönyvezése már megtörtént.

Ma Magyarországon négy készítmény kapható a patikákban, melyek hatóanyaga a természetes eredetű lovastatin, a félszintetikus simvastatin valamint a szintetikus fluvastatin és atorvastatin. Hazánkban a legtöbb beteg – megközelítően 30 000 – simvastatint szed. Egy kalkuláció szerint, ha mindegyikük 33 évig folyamatosan szedné a gyógyszert, akkor fordulna elő 1 haláleset izomkárosító mellékhatás miatt kialakuló rhabdomyolysis következtében és ezzel szemben 7000 embert lehet megmenteni. Bíztató, hogy az elmúlt 13 évben simvastatin alapú készítménnyel kezelt mintegy 35 000 000 ember egyike sem halt meg súlyos szövődmények miatt *(prof. dr. Pados Gyula)*.

Az *MSD Centrumban* 2001. augusztus 28-án elhangzott sajtótájékoztató meghívott előadóinak: *prof. dr. Édes István* (a Kardiológiai Szakmai Kollégium elnöke), *dr. Zámolyi Károly osztályvezető főorvos* (a Kardiológus Társaság már megválasztott következő elnöke), *prof. dr. Pados Gyula* (a Táplálkozási Fórum elnöke) és *dr. Matos Lajos főorvos* (a Kardiológus Világszövetség Klinikai Tanácsának elnöke) *a nemzetközi szervezetek szakértőivel egybehangzó véleménye szerint a statinokkal történő kezelés a szív- és érrendszeri betegségek nagyfokú gyakorisága és a magas érbetegség eredetű halálozási arány miatt sokkal szélesebb körben volna kívánatos. Természetesen figyelni kell a mellékhatások megjelenésére, melyek súlyos esetben néhány nap alatt jelentkezhetnek. Amennyiben uralni lehet a mellékhatásokat, úgy 90%-ban elkerülhető a fatális kimenetel.*

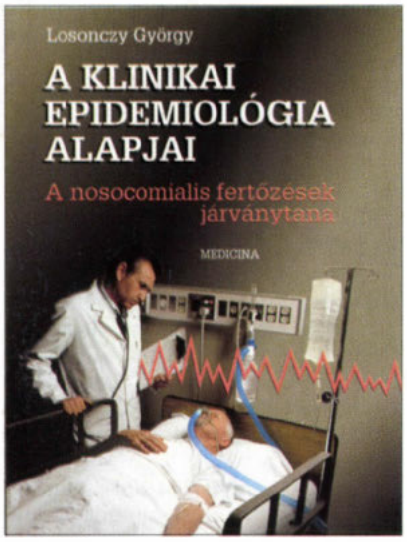
Blázovics Anna dr.

„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

Losonczy György és Szalka András (szerk.): A klinikai epidemiológia alapjai – a nosocomiális fertőzések járványtana

Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest



A nosocomialis fertőzések klinikai és gazdasági okokból egyaránt világszerte az érdeklődés előterébe kerültek. A gazdaságilag fejlett országokban a kórházi betegek 10%-a kap kórházi fertőzést, ami a fertőzöttek közel 40%-ának 20 napos ápolási többletet, míg a fertőzöttek 2–3%-ának halálos kimenetelt jelent. Hazánkban ez azt jelentené, hogy az évi 2 millió kórházi ápolt közül 200 ezren kapnának kórházi fertőzést, és közülük 4–5 ezer halna meg. Elképzelhető, hogy a fertőzöttek pontosabb követésével még ennél is nagyobb számot kapnánk. A növekvő elterjedésnek számos oka van: az orvosi technika rohamos fejlődése, ami óhatatlanul együtt jár a fertőzés lehetőségének növekedésével; új gyógyszerek alkalmazása, amelyek rontják a szervezet immunállapotát; az antibiotikumok megfontolatlan használata, ami elősegíti a polirezisztens baktériumtörzsek elszaporodásának lehetőségét – és folytathatnánk a sort. Az elmondottakból következik, hogy a nosocomialis fertőzések elleni küzdelem két legfontosabb eleme a probléma felismerése és a megelőzés kivitele. A problémákat felismerni és a megelőző lépéseket megtenni azonban csak olyan tudás birtokában lehet, amelyet a szakkönyvek és szakdolgozatok szolgáltatnak. Szerencsére a magyar nyelvű irodalom eddig sem szűkölködött a nosocomialis fertőzések tárgyköréből írt tankönyvekben és monográfiákban. A teljesség igénye nélkül említjük meg Losonczy György (1963, 1967, 1968, 1973, 1989), Kende Éva (1992, 1996, Böröcz Karola, Kende Éva, Solt Katalin (1998) munkáit. A Losonczy György professzor nevével fémjelzett, Szalka András főorvossal együtt szerkesztett és 29 kitűnő szakember közreműködésével írt kötet azonban fordulópontot jelent a magyar nyelvű nosocomialis fertőzésekről szóló irodalomban. A könyv ugyanis felhasználva az említett könyvek anyagát, és kiegészítve újabb ismeretekkel, teljességre törekvő enciklopédikus anyagot nyújt mind a klinikusoknak, mind a szakembereknek elolvasásra vagy utánolvasásra.

Maga a könyv öt részből, és ezen belül összesen 39 fejezetből áll. Az első rész (17–265. oldal) az „Általános járványtan" címet viseli, valójában a nosocomialis fertőzések általános járványtanáról szól. Ebben a részben fejtik ki a szerzők a klinikai epidemiológia tárgyát, amely „...a betegellátás keretében, illetőleg nyomán jelentkező fertőző betegségek járványtana, jellemző sajátosságainak megismerése, valamint megelőzésük és leküzdésük rendszerének és módszereinek kidolgozása" és tárgyalják külön fejezetben a nosocomialis fertőzések megjelenési formáit. Ennek a fejezetnek a jelentőségét azért is szeretném hangsúlyozni, mert itt mondják ki a szerzők, hogy nosocomialis fertőzések – nevükkel ellentétben – nem csak kórházakban történhetnek, hanem a járóbeteg-rendelés és a preventív tevékenységek során is, nem csak a betegek fertőződésére kell csak gondolnunk, hanem az egészségügyi személyzetére is. Ezután következik a nosocomialis fertőzések leíró járványtana, majd több fejezet foglalkozik a kórházi fertőzések elsődleges (fertőző forrás, terjedési mód, fogékonyság), valamint másodlagos (szubjektív és objektív) tényezőivel. Az idő és hely korlátozott volta miatt mindössze három kitűnően megírt fejezetre szeretném felhívni a figyelmet. Az egyik a nosocomialis patogén baktériumokat ismertető rész, amelyik a klasszikus fertőző betegségek bakteriológiáján felnövekedett orvosgenerációk számára mond újat, és a 112–121. oldal között elhelyezett táblázatban találhatók fontos információk. A másik a szervezet fogékonyságának szerepét taglalja, míg a harmadik az antibiotikumok és nosocomialis fertőzések kapcsolatrendszerét ismerteti. Az első rész a 14. fejezettel, az epidemiológia általános alapfogalmaival zárul, bár véleményem szerint az egész részt ezzel kellett volna kezdeni, és erre építeni a nosocomialis fertőzések általános járványtanának különlegességeit.

A második rész (269–276.) „A nosocomialis fertőzések részletes járványtana" címet viseli. A szerzők nyolc fejezetben sorra veszik a posztoperatív sebfertőzéseket (ezen belül külön felhívom a figyelmet a csont- és ízületi protézisek beültetését követő sebgennyesedések, valamint a szív- és érprotézis-beültetést követő műtéti sebfertőzések újszerű alfejezeteire) az inoculatiós fertőzéseket (ezen belül a dialízissel összefüggő fertőzéseket), a testnyílásokon át terjedő fertőzéseket, a kültakaró fertőzéseit, a gastrointestinalis fertőző betegségeket, a szemfertőzéseket, a légúti fertőzéseket, végül az endogén és vegyes terjedési mechanizmusú fertőzéseket. Ez utóbbi fejezet különösen újszerű, hiszen olyan modern ismereteket közöl, mint a hazánkban egyre gyakoribb methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus (MRSA) fertőzés; az egészségügyi személyzet fertőzései, végül a speciális osztályokon (transzplantációs osztályok, intenzív betegellátó osztályok, újszülöttosztályok) fekvő betegek leggyakoribb fertőzései. A recenzor külön örömére szolgál, hogy a könyv szerzői megemlékeztek – ha nem is nagyobb terjedelemben – az időskorban olyan jelentős és magas letalitású nosocomialis infekciókról.

A harmadik rész (681–842. oldal) a nosocomialis fertőzések megelőzésének és leküzdésének rendszerével és módszereivel foglalkozik. Az első fejezet – immár hagyományosan – a kórháztervezés klinikai epidemiológiai szempontjait vizsgálja, nagyon helyesen, hiszen itt dől el egy kórház epidemiológiai jövője. Közel 50 oldal terjedelmű a dezinfekció és sterilezés fejezet, és mindazokat a tudnivalókat és előírásokat tartalmazza, amelyet a klinikusoknak – főleg a manuális szakmák művelőinek – erről a területről tudni kell. A beteg szervezet rezisztenciájának fokozásáról szól a következő fejezet, benne a legmodernebb (vagy inkább a jövő) eljárásait, a haemopoeticus növekedési faktorok, az immunsejt-terápia és a génterápia szerepét ismerteti a szerző. Is-

mét egy fontos gyakorlati rész következik: az antibiotikumprofilaxis racionális kivitele, amely nem csak az egyént szolgálja, hanem a polireziszténs törzsek elszaporodásának megelőzésével a közösséget is. Az utolsó fejezet az utóbbi évek eredményeinek terméke: itt nyer meghatározást a nosocomialis fertőzések surveillance-rendszerének és az infekciókontroll fogalma. Ezek szerint a surveillance a nosocomialis fertőzéssel kapcsolatos valamennyi adat figyelemmel kísérése és értékelése, míg az infekciókontroll – ez a napjainkban egyre terjedő és elfogadott elnevezés – feladatoknak, módszereknek és szabályoknak az összessége, amelyek a nosocomialis fertőzések megelőzését és leküzdését szolgálják. Ezt a világos elválasztást azonban megzavarja a 807. oldalon található mondat, hogy a surveillance „célja ... az infekciókontroll teljes tárgyköre" (?)

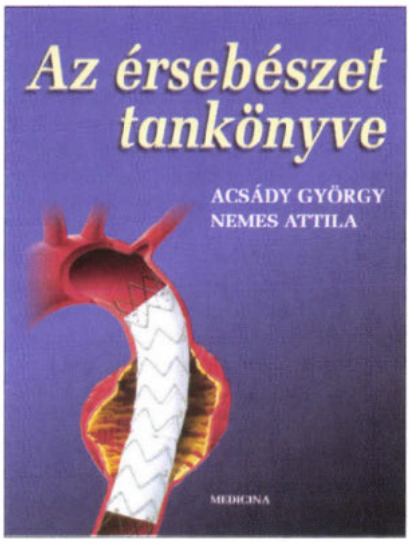
A negyedik rész a „Fertőzések megelőzésének kiegészítő formái" címet viseli, és tulajdonképpen appendix, mindazoknak a fejezeteknek a gyűjteménye, amelyek az első három részbe logikailag nem fértek bele. Az első két fejezet a kórházi epidemiológiai laboratóriumi eljárások ismertetése, különös tekintettel a klinikusok mintavételi szabályaira. A harmadik fejezet a ma annyira időszerű költséghaszon elemzéssel foglalkozik. (Arról már előzőleg a 250. oldalon értesültünk, hogy hazánkban a nosocomialis fertőzésekre elköltött évi költség eléri a 8–10 milliárd Ft-ot, vagy még ennél is többet.) Külföldi számítások alapján arról értesülünk, hogy az infekciókontroll alkalmazása esetén az Egyesült Államokban már 6%-os hatékonyság mellett a ráfordítás megtérül, 20%-os hatékonyságnál pedig 155 millió dollár a megtakarítás. Ugyancsak időszerű a nosocomialis fertőzések jogi vonatkozásairól szóló fejezet, mert a nyugati országokban jelentős számú kártérítési per kerül a bíróságok elé, és valószínű, hogy számuk hazánkban is nőni fog.

Az ötödik rész egyetlen fejezete a „Célok, aktuális feladatok, történelem" címet viseli, és valójában Losonczy György professzornak, szakmája egyik legismertebb képviselőjének álmait ismerteti. Eszerint a jövő útja egy főleg klinikusokból (infektológusokból) és asszisztenseikből álló szakhálózat, amely valamennyi egészségügyi intézmény valamennyi osztályán jelen van. Ennek a hálózatnak lenne szakmai központja a Semmelweis Klinikai Epidemiológiai Intézet, amelynek tanácsadó szerve a Klinikai Epidemiológiai Szakmai Bizottság lenne, és ebben a hálózatban minden kórházfenntartó és vezető, osztályvezető főorvos, orvos és főnővér, valamint ÁNTSZ-szakember megtalálná a maga helyét és feladatát. Azt hiszem, valamennyiünk egyetértésére számíthat az a gondolat, hogy az OEP csak azokkal a kórházakkal kössön szerződést és támogassa anyagilag, csak azokkal a kórházakkal kössön szerződést és támogassa anyagilag, amelyek hajlandók részt venni egy országos surveillance és infekciókontroll programban.

Bizonyos, hogy a különben szakmailag kikezdhetetlen könyv néhány megállapítása vitára fogja késztetni az epidemiológusokat és a kórházhigiénikusok egy részét. Az epidemiológusokat azért, mert „klinikai epidemiológia" alatt mind a külföldi, mind a hazai irodalom nagy része mást ért, mint Losonczy professzor. Egy, a közeljövőben megjelenő „Epidemiológiai szótár" pl. a klinikai epidemiológia tárgykörét a következő módon határozza meg: „Epidemiológiai szemlélet és módszerek alkalmazása a klinikai kutatásban". Ez pedig nyilvánvalóan sokkal szélesebb tárgykört jelent, mint a nosocomialis fertőzések járványtanát. Hasonlóan megkérdőjelezhető egy új intézet létrehozása is, amikor már van egy epidemiológiai intézetünk, benne több, a nosocomialis fertőzések járványtanának különböző aspektusaival foglalkozó osztállyal. Tovább zavarja a képet, hogy a MTA Orvosi Osztályának keretében már működik egy Klinikai Epidemiológiai Szakbizottság, amelynek tagjai mind fertőző, mind a nem fertőző betegségek járványtanának képviselői. A kórházhigiénikusok egy részének ellenérzését pedig az fogja kiváltani (eltekintve a nevük elé és után írt macskakörmöktől), hogy bár továbbra is a nosocomialis fertőzések elleni küzdelmet tekintik fő feladatuknak, ellenőrzései tevékenységüket gyakran kell kiterjeszteni a kórházi élelmezésre, vízellátásra, a hulladékok kezelésére, vagy az egészségügyi dolgozók védelmére a fizikai és kémiai kórokok ellen is – gondoljunk csak a citosztatikumok vagy a narkotikumok egészségkárosító hatására. Azt hiszem azonban, hogy ezek az elnevezésbeli és főleg hatásköri zavarok bölcs megegyezéssel áthidalhatók lesznek. A lényeg ugyanis az, hogy a nosocomialis fertőzések területén rendelkezésre áll egy kitűnően szerkesztett és megírt tankönyv mind a szakemberek, mind a nem szakember klinikusok, mind az egész orvostársadalom okulására és örömére. Valamennyi praxis, rendelőintézet, kórházi osztály, ÁNTSZ-intézmény könyvtárába melegen ajánlom.

Kertai Pál dr.

Acsády György, Nemes Attila: Az érsebészet tankönyve
Medicina, Budapest, 2001.



A 323 oldal terjedelmű, 40 számozott táblázatot, sok, a szövegbe rejtett, számozatlan táblázatot (anatómia, tünetek, kezelési módok stb. felsorolása) és 124 ábrát tartalmazó munka szép kiállítású, címlapját korszerű eljárást bemutató, művészien elkészített, ugyanakkor szakmailag korrekt ábra díszíti. A könyv bevezetőjéből: „A magyarországi halálozás 55%-a vascularis megbetegedésre vezethető vissza." – ennél több indok nem kell egy szakkönyv megírásához. Hangsúlyozni kell egy másik fontos szempontot is, érsebészeti tankönyv utoljára 1980-ban jelent meg Nemes Attila és Soltész Lajos professzorok tollából. A könyv akkor korszerű volt, de azóta 20 év telt el, és mint az orvostudomány szinte valamennyi ága, az érsebészet is sokat fejlődött.

Az érsebészet tankönyvét két gyakorló érsebész írta, ez számukra nem csak foglalkozás, hanem publikációs stílus is. Az olvasás során mintha sebészeti műtőben éreznénk magunkat, pattognak a felsorolások. Sebészek gyakran mondják: nem bonyolult új teóriáktól gyógyul a beteg, hanem a jó szemlélettel, korrekt módon elvégzett műtéttől. Egy beteg adott betegségét csak egy szemlélet szerint elvégzett műtéttel, ill. terápiás algoritmussal lehet jól kezelni. A könyvre ez a sebészi gondolkodás rányomja bélyegét, legfőbb erénye tehát egy adott érsebészeti szemlélet átadása.

A munka jól áttekinthető, didaktikus felépítésű, az érsebészet teljes terjedelmét felöleli, a tartalomjegyzék ezt jól mutatja. A verőerek sebészete 133 oldal, a vénák és vénás fejlődési rendellenességek 36 oldal, a nyirokerekkel kapcsolatos ismeretek és azok

sebészete 7 oldal terjedelmű. Ez a felosztás jól szemléleti, melyik kórkép esetében mennyire hangsúlyos a műtéti kezelési mód.

A számos ábra a sebészi beavatkozások ismertetésében kiemelkedő jelentőségű, az eljárások lényegét mutatják, nem mennek bele műtéttani részletekbe. A szerzők tehát ügyeltek arra, hogy a „még" nem sebészek vagy más specialitás képviselői szemléletes, lényegre törő képeket nyerjenek a beavatkozásokról. Megalkotásuk elsősorban Nemes professzort dicséri. Az ábrák egy másik része algoritmus, ezek segítik az érsebészeti gondolkodás megértését.

Néhány kiemelendő részlet az egyes fejezetekből: Röviden, táblázatokba szedve ismertetik külön a nemzetközi és a hazai angiológia történetének néhány fontos eseményét. A szövettan, kórszövettan, kórélettan fejezetek a legszükségesebb tételeket foglalják össze, mindezek áttekintésével teremtik meg mondanivalójuk alapjait. Táblázatban sorolják fel a diagnosztikai eszközök legszélesebb körét. Az angiográfiát, amely a verőérsebészet térképe, tehát elsőrendű és nélkülözhetetlen diagnosztikai módszer, nem ismertetik, hiszen ez ma már külön diszciplína, más tantárgy körébe tartozik. Itt kerülnek említésre azonban az invazív radiológia terápiás módszerei: dilatációs eljárások és stentek, valamint ezen beavatkozások indikációi és kontraindikációi. Ez a fejezet egy korszerű érsebészeti könyv nélkülözhetetlen része. Ehhez kapcsolódik a címlapkép is. A bevezető általános rész utolsó fejezete „Az érsebészeti alapműveletek – speciális anyagok és eszközök". Ebben tételesen közlik a továbbiakban rendszeresen felbukkanó alapeljárásokat és fogalmakat, mint érvarrat, foltplasztika, endarteriectomia, bypass, műtéti előkészítés, utókezelés stb. Ez az érsebészet esszenciája, amelyet olyan jól megfogalmazott mondatokban ismertetnek, amelyek minden szava és hangsúlya jelentőséggel bír. Ezeknek az eljárásoknak korrekt leírása fontos a továbbiak megértéséhez.

A könyv részletes részének első fejezete „A supraaorticus erek sebészete", részben táblázatban, részben felsorolásszerűen, pontokba szedve mutatja be a táják anatómiáját, az egyes kórképek tüneteit, a műtéti indikációt, technikát stb. A fejezet a legkorszerűbb szemléletet tükrözi. A felső végtagi verőér-megbetegedések ritkák, erre utal a fejezet rövidsége is, mindössze 11 oldalnyi, de ami fontos, az felsorolásra kerül. A következő, az „Aneurysmák sebészete" elsősorban az aorta különböző szakaszainak aneurysmáival foglalkozik, ismerteti a klasszikus sebészi megoldásokon kívül a stentgraft beültetés technikáját is. Az érsebészet egyik legnehezebb, legköltségesebb és legfelelősségteljesebb része, amelyben a beteg élete forog kockán. A fejezetből kitűnik a hazai eredményekkel szembeni elégedetlenség, hátterében a gyakorlatlanság, a hiányos szemlélet vagy a szűkös anyagi lehetőségek állhatnak. Itt kerülnek említésre a visceralis aneurysmák is. „A zsigeri verőerek megbetegedéseinek sebészete" a következő fejezet, ez szerteágazó terület, a malabsorpciótól a hypertoniáig és veseelégtelenségig terjedő kérdéskör érsebészeti megoldási lehetőségeit sorolja fel, beleértve a vese-autotranszplantációt is. „Az akut verőérmegbetegedések sebészete" az életet és végtagot veszélyeztető állapotok azonnali ellátását öleli fel. A mintegy 5 oldalnyi terjedelmű fejezet minden előforduló kórképet megemlít, és annak diagnosztikájától ellátásáig irányt mutat.

„A vénás rendszer megbetegedéseinek sebészi kezelése" c. fejezet a szervezet összes, vénákkal kapcsolatos betegségeit felsorolja, és sok sebészi, valamint nem sebészi kezelési lehetőségét megemlít. A felső és alsó végtagon kívül a zsigeri, valamint a nagyvénákkal és pulmonalis erekkel kapcsolatos ismereteket is sorra veszi. Mind az akut mind a krónikus betegségek kérdéseit érinti. „Az arteriovenosus kórképek sebészete" szakmánk esetenként könnyebben, máskor nehezebben, esetleg egyáltalán meg sem oldható betegségeit osztályozza és felsorolja a diagnosztika és a terápia lehetőségeit. „A nyirokérbetegségek sebészete" az anatómiától és élettantól indulva a diagnosztikán keresztül a destruktív és rekonsruktív műtétekig áttekinti a lymphangiológia sebészetét. A 16. fejezet, amelynek címe „Szövődmények, redo-műtétek, szervizműtétek" szinte csak rajzokból áll, ezek mondanivalója sokszor meghaladja egy tankönyv kereteit, az érsebészet művelőihez szól.

A munka felmutatja mindazon érdemeket, amelyek egy egyetemi, ill. szakvizsga-előkészítő tankönyvnek erényei lehetnek. Kizárólag a lecsiszolódott, a szerzők napi rutinjában bevált eljárásokat ismerteti, nem megy bele alternatívákba vagy vitatható részletekbe. A számos egyszerűsítés és tömörítés ellenére rendkívül nagy, tételesen felsorolt ismeretanyag-mennyiséget, adatot és tapasztalatot hordoz. Érdeme, hogy a két szerző kiváló ismerője szakmájának, azt teljes mértékben kézben tartja, jól látszik ez azon is, hogy nincsenek átfedések a könyvben, mint ahogy ez más, szerkesztett munkákban elkerülhetetlen. Kiemelendőek a jól áttekinthető ábrák, ez a könyv legfőbb erénye. Az előző, a Semmelweis Kiadó gondozásában megjelent „Angiológia" c. egyetemi jegyzetük egyes fejezeteit egészében vagy rövidítve átvették. Ez is mutatja mennyire kikristályosodott, időtálló értékeket közöl a szerzőpáros.

Bölcs mértéktartásra utal a szerzők visszafogott stílusa, nem engednek a kísértésnek, hogy terjengős történetek, esetismertetések, magyarázatok, hipotézisek hígítsák fel a szigorúan összefogott, pontokba szedett lényeget, fontos, megtanulandó esszenciák ismertetésére szorítkoznak. Dicséretes és a tanulásban kiemelkedő segítséget jelent ez a visszafogottság. Nemritkán felmerül az olvasóban a kérdés – miért? Azonban belátható, ha a temérdek táblázat és felsorolás minden cikkelyéhez a megfelelő elméleti hátteret, magyarázatokat és tapasztalati indokokat hozzáfűznék, messze túllépnék egy egyetemi tankönyv kereteit. A könyv csak felsorolásokból és lényegre törő tételekből áll, ezáltal lexikonszerű kézikönyv is. Ennek alapján az érdeklődő, nem érsebész kolléga is egyértelműen megtudhatja, milyen vizsgálatokra van szükség a diagnózis felállításához, milyen lelet esetén jön szóba érsebészeti beavatkozás, mi a műtét lényege, valamint hogyan kell az utókezelést végezni stb. Ajánlható tehát a munka nem csak a medikusoknak és a szakorvos jelölteknek, hanem minden háziorvosnak, belgyógyásznak, sebésznek, neurológusnak, bőrgyógyásznak és azoknak, akik műtétet igénylő érbetegekkel kapcsolatba kerülhetnek, továbbá mindazon kollégáknak, akik egy dinamikusan fejlődő diszciplína eredményei felől érdeklődnek.

Tankönyvhöz illően irodalmi hivatkozások, az adott téma nemzetközi vagy hazai tekintélyeinek említése nem akasztja meg a tanulást. A könyv végén felsorolt publikációk száma egy ekkora ismeretanyaghoz mérve csekély, amely könnyebb eligazodást jelenthet a medikusoknak mind a hazai, mind a nemzetközi szakirodalomban. Többnyire az eredeti forrásmunkákhoz nyúlnak vissza, de néhány 5 éven belüli hivatkozás is megtalálható. Zárszóként csak annyit: egy ilyen egyértelműen megírt, ilyen szemléletes könyvből jól el lehet sajátítani az érsebészet tananyagát.

Bihari Imre dr.

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

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Atacand plus 16/12,5 mg tabletta	Astra	candesartan+	16 mg	komb. vérnyomáscsökk.
Uprima 2 mg sublingualis tabletta	Abbott	apomorphine	2 mg	urológiai készítmény
Uprima 3 mg sublingualis tabletta	Abbott	apomorphine	3 mg	urológiai készítmény
Menofem filmtabletta	Boehringer Ingelheim	extr. cimicifugae rhizomae	1,7–2,9 mg	nőgyógyászati készítmény
Kaletra oldat	Abbott	lopinavir+	80 mg+	vírusellenes szer
Kaletra kapszula	Abbott	lopinavir+	133,3 mg+	vírusíellenes szer
Cimicifuga Stada filmtabletta	Stada	extr. cimicifugae rhizomae	6,5 mg	nőgyógyászati készítmény
Remicade 100 mg por infúzióhoz	Schering-Plough	infliximab	100 mg	immunmoduláns szer
Truxal 15 mg filmtabletta	Lundbeck	chlorprothixene	15 mg	antipsychoticum
Truxal 50 mg filmtabletta	Lundbeck	chlorprothixene	50 mg	antipsychoticum
Encepur junior kullancsencephalitis vakcina	Chiron Behring GmbH	vaccina	–	vakcina
Mabthera 100 mg/10 ml koncentrátum infúzióhoz	Roche	rituximab	10 mg/1ml	immunbiológiai szer
Mabthera 500 mg/50 ml koncentrátum infúzióhoz	Roche	rituximab	10 mg/1ml	immunbiológiai szer
Xeloda 150 mg filmtabletta	Roche	capecitabine	150 mg	daganatellenes szer
Xeloda 300 mg filmtabletta	Roche	capecitabine	300 mg	daganatellenes szer
Klamiran 250 mg filmtabletta	Lek/Richter	clarithromycin	250 mg	antibiotikum
Klamiran 500 mg filmtabletta	Lek/Richter	clarithromycin	500 mg	antibiotikum
Aktil duo 457 mg/5 ml por szuszpenzióhoz	Richter	amoxicillin+	457 mg/5 ml	antibiotikum
Bi-Profenid 150 mg retard tabletta	Aventis	ketoprofen	150 mg	nem szteroid gyulladás-gátló
Hicamtin 1 mg por infúzióhoz	GSK Pharmaceuticals	topotecan	1 mg	cytostaticum
Cefakliman mono kapszula	Cefak KG.	extr. cimicifugae rhizomae	5 mg	nőgyógyászati készítmény
Cefakliman mono cseppek	Cefak KG.	extr. cimicifugae rhizomae	20 g/100 ml	nőgyógyászati készítmény
Zyvoxid 2 mg/ml infúzió	Pharmacia Kft	linezolid	2 mg/ml	egyéb antibakteriális szer
Zyvoxid 600 mg filmtabletta	Pharmacia Kft	linezolid	600 mg	egyéb antibakteriális szer
Zyvoxid 20 mg/ml granulátum szuszpenzióhoz	Pharmacia Kft	linezolid	20 mg/ml	egyéb antibakteriális szer
Fleet phospho-soda oldat	Ferring	sodium hydro-genphosphate+	–	hashajtó
Metfogamma 500 mg filmtabletta	Wörwag	metformin	500 mg	antidiabetikum
Metfogamma 850 mg filmtabletta	Wörwag	metformin	850 mg	antidiabetikum
Lochol 20 mg kapszula	Novartis	fluvastatin	20 mg	lipidszintcsökkentő
Lochol 40 mg kapszula	Novartis	fluvastatin	40 mg	lipidszintcsökkentő
Ringer laktát Mg infúzió üvegpalackban 500 ml	Human	electrolits	–	infúziós oldat
Zocor max 80 mg filmtabletta	MSD	simvastatin	80 mg	lipidszintcsökkentő

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

Dr. Hardy Gézáné – OGYI-törzskönyvezési Főosztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

A **Gyermek Intenzív Terápiáért Alapítvány** *„Sürgősségi ellátás és újraélesztés csecsemő- és gyermekkorban"* címmel tanfolyamot szervez.
Időpont: *2001. április 4–6.*
Hely: Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr
Tematika: A leggyakoribb gyermekkori sürgősségi állapotok felismerésének és ellátásának elméleti áttekintése, valamint a különböző szintű életmentő légúti és intravaszkuláris beavatkozások bemutatása és azok gyakorlása (pl. szabad légút bizotsítása, maszkos lélegeztetés, intubáció, intraossealis folyadék- és gyógyszerbeviteli módszer, mellkaspunctio stb.)
Célcsoport: aneszteziológusok, gyermekgyógyászok, háziorvosok, oxyológusok, rezidensek, a sürgősségi ellátással kapcsolatba kerülő szakemberek
Információ és jelentkezés:
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház
Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály
9024 Győr Vasvári P. u. 2–4.
Tel.: 96/507-949 – *dr. Kelemen Ágnes*
Részvételi díj: 10 000 Ft.

A **Semmelweis Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika** *Hepatológia továbbképző tanfolyamot* szervez. A tanfolyam időpontja:
2001. április 24–27.
Helye: Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika,
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
További információ: *Fehér János dr.*, Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
Tel./Fax: 317-4548,
e-mail: feher@bel2.sote.hu

Anyagi támogatással Isztambulba *2002. szeptember 1. és 6. között* Isztambulban kerül megrendezésre a **Nemzetközi Orvostörténeti Társaság (ISHM)** *38. kongresszusa.* A Török Kulturális Minisztérium anyagi támogatást ad azoknak a résztvevőknek, akik előadással vagy poszterrel szerepelnek az alábbi témakörben:
Az Oszmán Birodalom és Magyarország kapcsolata
A támogatás mértékéről (regisztrációs díj elengedése, szállás, esetleg repülőjegy stb.) egy bizottság dönt a beküldött összefoglalások alapján.
További érdeklődés a Magyar Orvostörténelmi Társaság címén:
1023 Budapest II., Török u. 12.,
dr. Honti Józsefnél.

Kapuváron (Győr-Moson-Sopron megye) *felnőtt háziorvosi* és *felnőtt fogorvosi praxis* azonnal eladó.
Érdeklődni az alábbi telefonszámokon lehet: 06-96-241-982 és 06-20-423-6167

Meghívó
a **„III. Sümegi Orvos Napok"** címmel *2002. augusztus 30. és 2002. szeptember 1.* között Sümegen megrendezésre kerülő konferenciára.
További információ: *Fehér János dr.*, Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
Tel./Fax: 317-4548,
e-mail: feher@bel2.sote.hu

A Magyar Életbiztosítási és Orvostani Társaság *2002. évi országos, nemzetközi részvételű konferenciáját 2002. május 30. és 2002. június 1.* között rendezi.
Helyszín: Balatonaliga
Hivatalos nyelv: magyar
További információ: *Fehér János dr.*, Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
Tel./Fax: 317-4548,
e-mail: feher@bel2.sote.hu

Szemészeti szakrendelés műszerei eladók. Tel.: 06-42-734-200

Békés megyében *városi háziorvosi praxis-jog* – területi ellátási kötelezettség, központi ügyelet, szolgálati lakás – kedvező feltételekkel *eladó.* (Foglalkozás-egészségügyi szakellátási lehetőség.)
Érdeklődés: 06-30/219-8184

Eladó TOSHIBA SAL 20A típusú CGR *ultrahangkészülék* (kiegészítő monitorral, 7,5-ös transducerrel stb; képkimerevítő funkciós).
Érdeklődés: 06-30/219-8184

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

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **BM Központi Kórház és Intézményei** (1071 Budapest, Városligeti fasor 9–13.) *Reumatológiai Osztályára* – (1121 Budapest, Budakeszi út 48/b.) *szakorvost* keres.
A munkakör betöltésének feltételei:
– általános orvosdoktori diploma
– reumatológia és fizioterápia szakorvosi szakképesítés
– legalább 4 éves szakorvosi gyakorlat
– magyar állampolgárság
– egészségi alkalmasság
– büntetlen előélet
– jogszabályban előírt egyéb feltételek (lásd az alábbiakban)
A pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz
– diploma és szakorvosi szakképesítés(eke)t, valamint egyéb képzettséget, ismeretet, jogosultságot tanúsító okiratok másolata
– OONY igazolvány (alapnyilvántartásba vételről igazolás) másolata
– MOK tagság igazolása
– működési nyilvántartásba vétel igazolása
– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
A pályázatokat *Dr. Bedros J. Róbert* főigazgató főorvoshoz *3 példányban* kér-

jük benyújtani, a pályázati hirdetmény megjelenésétől számított 30 napon belül.

A **Semmelweis Egyetem, Budapest I. Belgyógyászati Klinika** pályázatot hirdet a Széchenyi-terv keretében támogatott, vérnyomásméréssel kapcsolatos, klinikai vizsgálatban *klinikai kutatóorvosként* való részvételre. Feladatkör: klinikai vizsgálat tervezése, irányítása. Ph.D. fokozat szerzési lehetőség, kiemelt fizetés.
Feltétel: orvosi diploma
Szakmai önéletrajz *Dr. Tislér András* nevére, az alábbi faxszámra küldhető: 06-1-313-0250

Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet (5600 Békéscsaba Gyulai út 18.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi munkakörök betöltésére:
– *Radiológiai Osztályra 2 fő (csak szakorvos)* részére (MR, CT gyakorlat előnyt jelent),
– *Belgyógyászati Osztályra 3 fő szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére,
– *Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztályra 2 fő szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére,
– *Fül-orr-gégészeti Osztályra 2 fő szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére,
– *Traumatológiai Osztályra 2 fő szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma/szakvizsga
– Országos Orvosi Nyilvántartásba vétel igazolása,
– MOK tagság igazolása
Bérezés: megegyezés szerint.
Családosoknak lakást, egyedülállóknak garzonlakást biztosítunk.
Az állások azonnal betölthetők.
A pályázatokat *Dr. Szabó Terézia* mb. főigazgató főorvos nevére (5601 Békéscsaba Pf. 49.) kell benyújtani.

A **BM Központi Kórház és Intézményei** (1071 Budapest, Városligeti fasor 9–13.) V. Belgyógyászat-Orvosi Rehabilitációs Osztályra – (1121 Budapest, Budakeszi út 48/b.) *belgyógyász szakorvost* keres.
A munkakör betöltésének feltételei:
– általános orvosdoktori diploma
– belgyógyász szakorvosi szakképesítés
– magyar állampolgárság
– egészségi alkalmasság
– büntetlen előélet
A pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz
– diploma, valamint egyéb képzettséget, ismeretet tanúsító okirat(ok) másolata
– OONY igazolvány (alapnyilvántartásba vételről igazolás) másolata
– MOK tagság igazolása
– működési nyilvántartásba vétel igazolása
– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
A pályázatokat *Dr. Bedros J. Róbert* főigazgató főorvoshoz *3 példányban* kérjük benyújtatni a közzétételtől számított 30 napon belül.

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Citopatológiai Osztályára* citopatológiában és daganatpatológiában érdeklődést mutató munkatársak részére.
Feltételek:
– orvosi diploma
– idegennyelv-ismeret
– tudományos munkában való részvétel iránti igény
Bérezés: megegyezés szerint
A pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– bizonyítványok másolatai,
– erkölcsi bizonyítvány,
– hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.
A pályázatot az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az *Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának* kell benyújtani.

Külföldi illetőségű cég magas fizetéssel, *klinikai monitor* kollégát keres félmunkaidőben. Feltételek: egészségügyi alapképzettség, alapszintű angol nyelvtudás, precizitás (a fenti területen szerzett tapasztalat előny de nem feltétel).
Érdeklődés: 06-30-301-3054

---

1. A **Keszthely Városi Kórház** állást hirdet a *Központi Anaesthesiologiai és Intenzív Betegellátó Osztályára szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés: kiemelt, az állás vállalkozási formában is ellátható, azonnal betölthető, lakás megbeszélés tárgyát képezi.
Érdeklődni: *dr. Szép László* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/2003
2. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Sebészeti Osztályára*
– *sebész,*
– *traumatológus szakorvos vagy*
– *szakvizsga előtt álló* kolléga részére.
Bérezés, lakás megegyezés szerint.
Érdeklődni: *dr. Benedek György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 83/311-060/1200
3. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Gyermekosztályra*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható. Rehabilitációs és fizikoterápiás szakképzésre lehetőség van.
Érdeklődni: *dr. Károlyi György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/1600
4. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Röntgen osztályára*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.
Érdeklődni: *dr. Ifi Ferenc* osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 06/83 311-060/2400
A pályázatok benyújtása:
dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos Keszthely Városi Kórház
8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Tel.: 06/83 311-060/1100

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

Az immunrendszeri apoptosisra ható gyógyszerek
Igaz Péter dr., Műzes Györgyi dr.

Súlyos szívelégtelenség kezelése biventricularis ingerléssel
Merkely Béla dr., Vágó Hajnalka dr., Bartha Elektra dr., Zima Endre dr., Moravcsik Endre dr., Gellér László dr.

Ketoprofen tartalmú gél használatát követően kialakult kontakt ekzema
Preisz Klaudia dr., Temesvári Erzsébet dr., Podányi Beáta dr., Soós Gyöngyvér dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr.

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában
Kocsis Enikő, Forgács Attila dr., Márton Sándor

A traumás aortadissectio (külső és iatrogén traumák)
Mészáros István dr., Mészáros Iván dr.

Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, gyomor, colon és a pancreas betegségeiben
Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Pár Alajos dr., Papp János dr.

Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában
Halmai Vilmos dr., Szász Katalin, Morava Éva dr., Illés Tamás dr.

Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiában
Tomcsányi János dr., Arabadzisz Hrisula dr., Zsoldos András dr., Marosi András dr., Beck Katalin dr.

Cutan lymphomák diagnosztikája
Marschalkó Márta dr.

Genetika májbetegségekben
Pár Alajos dr., Szalay Ferenc dr., Lakatos Péter László dr., Nagy Zsuzsanna dr., Mózsik Gyula dr.

Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata
Horváth Beáta dr., Márton Zsolt dr., Halmosi Róbert dr., Alexy Tamás dr., Szapáry László dr., Vékási Judit dr., Bíró Zsolt dr., Habon Tamás dr., Késmárky Gábor dr., Tóth Kálmán dr.

Multicystás dysplasiás vese: kórlefolyás, az ellenoldali vese növekedésének összehasonlítása a solitaer és a normális vese növekedésével
Kis Éva dr., Verebély Tibor dr., Várkonyi Ildikó dr., Máttyus István dr.

Indigókarmin festékkontraszt módszer alkalmazása nagy felbontóképességű elektronikus endoszkópia során
Szalóki Tibor dr.

Antiarrhythmiás nem szív- és érrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmiák
Fazekas Tamás dr., Liszkai Gizella dr.

Akut toxikológiai eseteink klinikánk 10 éves beteganyagában
Kovács Tibor dr., Páll Dénes dr., Abafalvi Zsuzsa dr., Karányi Zsolt dr., Wórum Ferenc dr., Mátyus János dr., Kárpáti István dr., Balla József dr., Újhelyi László dr., Kakuk György dr.

Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése
Lázár György dr., Ormándi Katalin dr., Hajnal Papp Rozália dr., Zöllei István dr., Szentpáli Károly dr., Paszt Attila dr., Kallai Árpád dr., Balogh Ádám dr.

Hepatitisvirusok és hepatocarcinogenesis
Kiss András dr., Lotz Gábor dr., Kaposi Novák Pál dr., Schaff Zsuzsa dr.

Súlyos hereditaer V. faktor-hiányos beteg esetének ismertetése
Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr., Magyarosy Edina dr., Szabó Teréz dr., Ajzner Éva dr.

Az akut coronariasyndromában alkalmazott invazív diagnosztika és terápia gyakorisága a magyar és a nemzetközi gyakorlatban (nemzetközi vizsgálatok adatai alapján)
Keltai Mátyás dr., Márkus Rita dr., Sitkei Éva dr., Zorándi Ágnes dr.

A génterápia lehetőségei májbetegségekben
Pár Alajos dr., Lakatos Péter László dr., Abonyi Margit dr., Szalay Ferenc dr., Mózsik Gyula dr.

Emberi immunhiányt okozó virus pozitív esetek intravénás droghasználók között
Rácz József dr., Újhelyi Eszter dr., Fehér Beáta dr.

Mucolipidosis II. szokatlan biokémiai paraméterekkel
Morava Éva dr., Eduard Paschke, Tóth Gábor dr., Dobos Matild dr., Melegh Béla dr., Kosztolányi György dr.

Occult emlőcarcinoma diffúz lépmetastasisa incompatibilis vércsoportantigén-determinánsokkal
Baranyay Ferenc dr., Bethlen Klára 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 extenziv 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

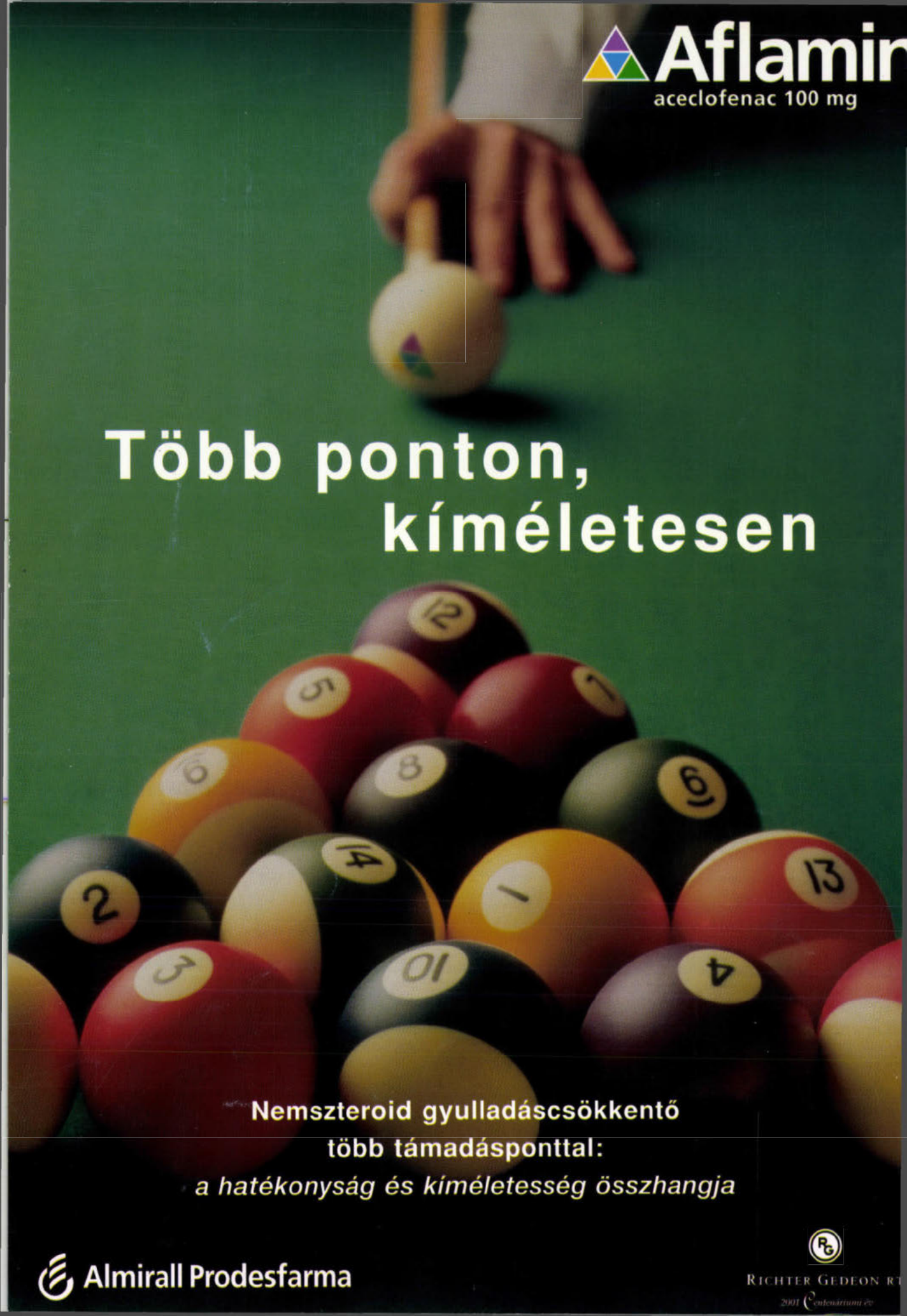
Gonzalez I, Carmna L, Diaz-Gonzalez F, et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils.
J Rheumatol 1996; 23: 723-9.

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 évre

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

142. évfolyam, 51. szám 2001. december 23.

490 Ft

Az immunrendszeri apoptosisra ható gyógyszerek 2829

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Súlyos szívelégtelenség kezelése biventricularis ingerléssel 2835

Ketoprofen tartalmú gél használatát követően kialakult kontakt ekzema 2841

SZOCIÁLMEDICINA

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában 2845

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A traumás aortadissectio (külső és iatrogén traumák) 2851

HORUS

György Pál (1893–1976) 2857

Pekár Mihály, a könyvtáralapító 2858

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2861

BESZÁMOLÓK 2875

KÖNYVISMERTETÉSEK 2878

HÍREK 2879

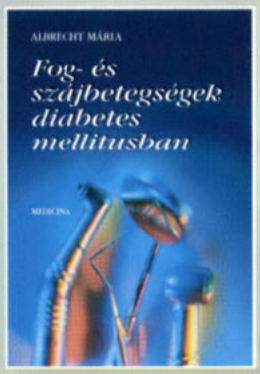


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 142 (2001) 51 • 2825–2880 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Albrecht Mária

Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.
A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

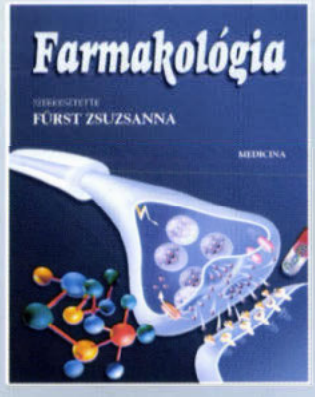
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 1054 oldal *Bolti ár:* 9500 Ft



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 51. szám – 2001. december 23.



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. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), 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

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 51. szám – 2001. december 23.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 23., 2001. Volume 142. No. 51.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az immunrendszeri apoptosisra ható gyógyszerek
Igaz Péter dr., Műzes Györgyi dr. 2829

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Súlyos szívelégtelenség kezelése biventricularis ingerléssel
Merkely Béla dr., Vágó Hajnalka dr., Bartha Elektra dr., Zima Endre dr., Moravcsik Endre dr., Gellér László dr. 2835

Ketoprofen tartalmú gél használatát követően kialakult kontakt ekzema
Preisz Klaudia dr., Temesvári Erzsébet dr., Podányi Beáta dr., Soós Gyöngyvér dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr. 2841

SZOCIÁLMEDICINA

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában
Kocsis Enikő, Forgács Attila dr., Márton Sándor 2845

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A traumás aortadissectio (külső és iatrogén traumák)
Mészáros István dr., Mészáros Iván dr. 2851

HORUS

György Pál (1893–1976)
Honti József dr. 2857

Pekár Mihály, a könyvtáralapító
Ódorné Gracza Tünde 2858

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2861

BESZÁMOLÓK 2875

KÖNYVISMERTETÉSEK 2878

HÍREK 2879

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2879

Drugs influencing apoptosis in the immune system
Igaz, P., Műzes, Gy. 2829

CLINICAL STUDIES

Biventricular pacing in patients with severe heart failure
Merkely, B., Vágó, H., Bartha, E., Zima, E., Moravcsik, E., Gellér, L. 2835

Contact dermatitis due to topically applied ketoprofen
Preisz, K., Temesvári, E., Podányi, B., Soós, Gy., Kárpáti, S., Horváth, A. 2841

SOCIAL MEDICINE

The role of knowledge of breast-feeding and baby-welfare in the selection of the nutritional method
Kocsis, E., Forgács, A., Márton, S. 2845

REVIEW ARTICLES

Traumatic dissection of aorta (external and iatrogenic traumas)
Mészáros, I., Mészáros, I. 2851

HORUS

Pál György (1893–1976)
Honti, J. 2857

Mihály Pekár, who established the library
Ódor-Gracza, T. 2858

FROM THE LITERATURE 2861

CONGRESS REPORTS 2875

BOOK REVIEWS 2878

NEWS 2879

RICHTER GEDEON RT.
FOGAMZÁSGÁTLÓ TERMÉKCSALÁD



ÚJ KÉSZÍTMÉNYEK

21+7 FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTÁK

TRI-REGOL 21+7®
- *a sokszínű tabletta*

RIGEVIDON 21+7®
- *tabletta minden napra*

SÜRGŐSSÉGI TABLETTÁK ÚJ KÉPVISELŐJE

RIGESOFT®
- *Segítség Olyankor iS*

HARMADIK GENERÁCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK

REGULON®
- *dezogesztrel tartalmú filmtabletta*

NOVYNETTE®
- *alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta*

SPECIALITÁSOK

TRI-REGOL®
- *háromfázisú, levonorgesztrel tartalmú drazsé*

ANTEOVIN®
- *ösztrogén domináns, fázikus tabletta*

RIGEVIDON®
- *az egész világon bevált kombináció*

CONTINUIN®
- *POP (Progestin Only Pill)*

SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

FERTILAN®
- *„vészhelyzetben" 72 órán belül*

„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 formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajozlt ábrák, táblázatok, grafinkonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tiff, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A 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 kérjük.

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:

„Bevezetés", „Célkitűzés", „Módszer", „Eredmények" és *„Következtetések"* lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. 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.

Klinikaformakológiai vizsgálatok esetén a kézirathoz csatolni kell 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 (1800 karakter) 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 ábécésorrendben 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.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer" fejezetben szerepelhet. 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.

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

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.

Az immunrendszeri apoptosisra ható gyógyszerek

Igaz Péter dr. és Műzes Györgyi dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudomány Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

Az apoptosis meghatározó jelentőségű az immunológiai történések fiziológiás és patológiás szabályozásában. Az apoptosis központi immunregulációs szerepe következtében alapvető az a törekvés, hogy a folyamat farmakológiai befolyásolásával az autoimmun betegségek progresszióját lassítani/megelőzni lehessen. Számos hatékony apoptosist befolyásoló vegyület ismert, hatásmechanizmusuk azonban csak részben tisztázott. A vegyületek többsége nem szelektív módon hat az apoptosisra, hanem az egész szervezet működését befolyásolja, ezáltal számos mellékhatást is előidézhetnek. A helyzet bonyolultságát jelzi, hogy ugyanazon vegyület – az alkalmazott kísérleti rendszertől és koncentrációtól függően – az apoptosis indukálására és gátlására egyaránt képes lehet. A jövőben ismereteink feltehetően bővülni fognak, ami megnyithatja a vegyületek biztonságosabb orvosi alkalmazásához vezető utat. Jelen összefoglaló munkában – a teljesség igénye nélkül – a szerzők megkísérlik áttekinteni a klinikai szempontból fontosabb vegyületek hatásmechanizmusának jellemzőit.

Kulcsszavak: apoptosis, thymocyta, lymphocyta, glükokortikoidok, immunszuppresszív szerek

Drugs influencing apoptosis in the immune system. Apoptosis is a key feature in the physiological and pathological regulation of the immune system. Concerning its central immunoregulatory roles, it would be reasonable to attempt to influence the progression of autoimmune diseases by pharmacological intervention in the processes of apoptosis. Numerous compounds capable of influencing apoptosis are known, but their exact mechanisms of action are only in part understood. The majority of the known chemicals does not affect apoptosis selectively, but alters the function of the whole organism, therefore considerable side-effects related to the application of these compounds may appear. The complexity of this situation is indicated by findings that the same compound can either induce or inhibit apoptosis depending on the experimental system and concentration studied. Our knowledge will, presumably, be extended in the future that could lead to the safer clinical application of these compounds. In this brief review article we attempt to present a synopsis of the most important agents influencing apoptosis in the immune system from a clinical point of view.

Key words: apoptosis, thymocyte, lymphocyte, glucocorticoids, immunosuppressive agents

Az apoptosis, a programozott sejthalál egyik formája meghatározó szerepet játszik a szervezet homeostasisának fenntartásában (37). Az apoptosis celluláris mechanizmusait mostanában kezdjük részleteiben megismerni, és egyre több vegyületről derül ki, hogy képes befolyásolni a folyamatot. Bár a vegyületek többsége gyógyszerként történő felhasználásra még alkalmatlan, kísérleti szempontból fontosak, egyben lehetővé teszik az apoptosis mechanizmusainak részletesebb megismerését. Míg az apoptosis indukciójára sokféle, különböző úton ható vegyület képes, addig a végső fázis történései (például a mitochondrialis membránpotenciál változása, kaszpáz enzimek aktiválódása, a nukleáris DNS fragmentálódása, apoptoticus testek képződése) – függetlenül a kiváltó tényezőtől – közel azonosak (43). Az apoptosis etiológiai szerepe több betegségcsoportban, így az autoimmun, a daganatos és a vírusbetegségek körében ismert. Jelen összefoglalóban az apoptosis befolyásolásának farmakológiai lehetőségeit tekintjük át a teljesség igénye nélkül, különös tekintettel az immunrendszerre. Az apoptosis vélhetően a legfontosabb lépés az autoreaktív lymphocyták eliminálásában, és ezáltal az autoagresszív állapotok megelőzésében. A ma orvostudományában az apoptosisra ható gyógyszerek jelentősége egyre növekszik. Ezen vegyületekre nem csak az autoimmun betegségek terápiájában hárul döntő szerep, de a szervtranszplantációk során is, immunszupprimált állapot létrehozása révén.

Az apoptosis regulációja meglehetősen komplex, finoman szabályozott folyamat, amelybe számos ponton be lehet avatkozni. Az apoptosis szabályozásának bonyolultságát jelzi az is, hogy ugyanaz a vegyület (például glükokortikoidok, citokinek, forbolészterek) – a körülményektől függően – az apoptosist mind elősegíteni, mind gátolni képes. Úgy is fogalmazhatunk, hogy az apoptosisra ható molekulák többsége „Janus-arcú". A következőkben elsősorban a thymocyták apoptosisának regulációjával és farmakológiai befolyásolásával foglalkozunk. Az adatok többsége elsősorban *in vitro* sejtvonalakon és rágcsálókon végzett kísérletekből származik.

Rövidítések: cAMP = ciklikus adenozin monofoszfát; CD = cluster of differentiation, differenciálódási antigének a lymphocyták felületén; CsA = cyclosporin-A; Dex = dexamethason; EBV = Epstein–Barr vírus; IL = interleukin; MAPK = mitogén által aktivált proteinkináz; MMF = mikofenolát mofetil; MPA = mikofenolsav; PKC = proteinkináz-C; PLC = foszfolipáz-C; PMA = forbol miriszták acetát; RAR = retinoid acid receptor, retinsavreceptor; RXR = retinoid X-receptor; TCR = T-cell receptor, T-sejt antigénreceptor; TNF = tumornekrózis faktor

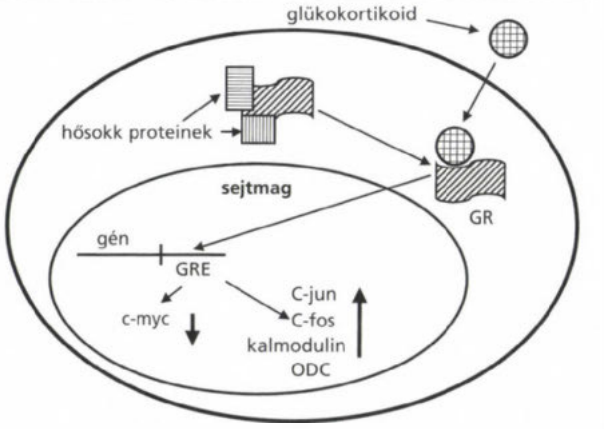
Intracellularis receptoron keresztül ható vegyületek: glükokortikoidok és retinoidok

A glükokortikoidokat immunszuppresszív szerként az 1950-es évek óta alkalmazzák. Immunszuppresszív hatásukban központi szerepet játszik az apoptosis indukálása, amit az is jelez, hogy a glukokortikoidok a thymocyták és lymphocyták apoptosisát előidéző leghatékonyabb vegyületek közé tartoznak. Dexamethason (Dex) egyszeri injekciója patkányokban a thymusszövet nagyfokú megkevesbedését eredményezi (33). A glükokortikoidok apoptosist indukáló hatása receptoron keresztül valósul meg, hiszen a glükokortikoid receptor antagonista RU38486 jelenlétében nem jön létre (40).

A glükokortikoidok és a TCR/CD3 receptoron keresztül érkező jelek között antagonisztikus kölcsönhatások figyelhetők meg (21). (A TCR/CD3 receptorkomplexnek a thymocyták és T-sejtek túlélésében, aktivációjában és apoptosisában elsődleges szerepe van.) Mind a TCR/CD3 rendszeren érkező jelek, mind a glükokortikoidok apoptosis indukálására/gátlására egyaránt képesek, a kísérleti rendszer függvényében. Így például az érett perifériás T-sejtek TCR/CD3-on keresztül bekövetkező apoptosisa [az ún. aktiváció indukálta sejthalál (AICD)] glükokortikoidok jelenlétében gátlódik (21). Úgy tűnik, hogy a thymocyták túlélésében a glükokortikoidoknak is van pozitív szerepük, erre utal az a megfigyelés, hogy a glükokortikoid receptor expressziójának gátlása egerekben a thymocyták számának jelentős csökkenését eredményezi (28). A thymocyták szelekciós folyamataiban a glükokortikoidok negatív hatása azonban fontosabbnak tűnik, amit az is jelez, hogy a thymocyták szteroidérzékenysége a $CD4^+/CD8^+$ stádiumban (azaz a negatív szelekció során) a legkifejezettebb (47). Bár mind a glükokortikoid által indukált, mind az antigénreceptoron keresztül megvalósuló apoptosis szerepet játszhat a thymocyták negatív szelekciójában, együttes meglétük esetén mégsem jön létre apoptosis (21). Igen valószínű, hogy a thymocyták fejlődési folyamataiban döntő jelentőségűek a TCR/CD3 és a glükokortikoid receptoron keresztül érkező – túlélést elősegítő és apoptosist indukáló – szignálok összetett kölcsönhatásai.

Úgy tűnik, hogy a glükokortikoidok által indukált apoptosis folyamatainak gátlásában a TCR/CD3 ligandkötése nyomán aktiválódó MAPK (mitogén aktiválta proteinkináz) jelátviteli rendszer a meghatározó (23).

A glükokortikoidok által befolyásolt gének ma még csak részben ismertek. Feltételezések szerint egyikük a sejtciklust alapvetően befolyásoló c-myc protoonkogén. Glükokortikoidok hatására a T-sejtekben csökken a c-myc expresszió (34, 40). Ellenben a glükokortikoidok fokozzák az AP-1 transzkripciós faktort alkotó c-fos és c-jun molekulák és a Ca^{2+}-kötő kalmodulin expresszióját (10, 40). A kalmodulin gátlása révén a glükokortikoid indukálta apoptosis blokkolható, ami az aktuális Ca^{2+}-szint fontosságát húzza alá (33, 40). A glükokortikoidok hatásmechanizmusának vázlatát, az apoptosisban szereplő gének expressziójára kifejtett hatásait az *1. ábrán* foglaltuk össze.



1. ábra: A glükokortikoidok hatásmechanizmusának vázlata, a glükokortikoidok által befolyásolt gének. A felfelé mutató nyilak a serkentést, a lefelé mutatók a gátlást jelzik. A glükokortikoid receptor ligand hiányában hősokk proteinekhez kapcsolódva helyezkedik el a citoplazmában. A ligand jelenlétében a glükokortikoid receptor a kísérő fehérjéktől elválik, és ligandjával a sejtmagba vándorol, ahol különböző gének expresszióját befolyásolja.
GR = glükokortikoid receptor, GRE = glükokortikoid reszponzív elem, az a nukleotidszekvencia, amelyhez a glükokortikoid-receptor komplex kötődik

A thymocyták Dex indukálta apoptosisában központi jelentőségűek a (foszfolipáz-C révén aktiválódó) szfingomielináz által termelt *ceramidok*. A ceramidok az apoptosis legalapvetőbb fiziológiás szabályozó molekulái közé tartoznak, *in vitro* a thymocyták apoptosisát kifejezetten stimulálják. A ceramidok a kaszpáz proteázok aktiválása révén eredményeznek apoptosist (7). A Dex indukálta apoptosisban a proteinkináz-C (PKC, elsősorban annak epszilon típusa) aktiválódása is szerepet játszik, ugyanis PKC inhibitorokkal az apoptosis kivédhető (7, 33). A PKC hatására megemelkedő inozitol-foszfát- és diacilglicerolszintek következményes Ca^{2+}-szint-változásokat eredményeznek.

A glükokortikoidok hatásmechanizmusában *szabad gyökök* is szerephez jutnak, amit az is bizonyít, hogy metilprednisolon hatására a thymocytákban az intracellularis peroxidok szintje megemelkedik, míg a glutation mennyisége csökken (44).

Glükokortikoidok hatására megváltozik a *poliaminok* metabolizmusa: a bioszintézisben szerepet játszó ornitindekarboxiláz (ODC) mRNS expressziója jelentősen megemelkedik, ugyanakkor a katabolizmust előidéző spermidin/spermin-acetiltranszferáz aktivitása is fokozódik, viszont a bioszintézishez lényeges S-adenozilmetionin-dekarboxiláz aktivitása csökken (9, 17). Dex jelenlétében a thymocyták sperminkészlete 8–12 óra alatt kimerül (9). Ennek figyelembevételével valószínű, hogy az ODC expressziójának fokozódása kompenzáló jelenség. A poliaminok közül legfontosabb spermin exogén bevitele megakadályozza a DNS fragmentációját. A sper-

min apoptosist gátló hatása nem csak glükokortikoidok, hanem Ca^{2+}-ionofórok esetében is érvényre jut. A spermin hatásában valószínűleg döntő az endonukleázokkal és a DNS-sel való kapcsolata. Ha a thymocyták sperminkészletét *in vitro* depletáljuk, a spontán apoptosis jelentékenyen fokozódik (4).

A terápiában exogén glükokortikoidokat alkalmazunk: ezeknek hátránya, hogy (elsősorban hosszas kezelés eredményeként) a mellékvesekéreg autonóm működése gátlódik. E szempontból is érdekes megfigyelés, hogy az endogén termelődő glukokortikoid az exogén eredetűvel megegyező hatékonyságot mutat. Az endogén glükokortikoidtermelés indukálása immunizálás, ill. a stimulált sejtek tápfolyadékának a szervezetbe juttatása révén valósítható meg. Ebben a folyamatban az ún. glükokortikoid felszabadító (releasing) faktorok az elsődlegesek, közülük is talán az IL-1 a legfontosabb. A stimulációt követően az endogén glükokortikoidszint kb. 2 óra múlva kezd emelkedni. Az exo- és endogén szteroidok hatásában nem sikerült igazolni semmiféle kvantitatív, ill. kvalitatív különbséget (15).

A glükokortikoidok indukálta apoptosis terminális fázisában – hasonlóan a többi, apoptosist előidéző vegyülethez – központi jelentőségűek a mitochondrialis membránpotenciálban bekövetkező változások, valamint a kaszpáz enzimek aktiválódása (6, 39). Míg a TCR/CD3 útján indukált apoptosisfolyamatban a kaszpáz-9, addig a glükokortikoidok hatására elsősorban a kaszpáz-8 enzim aktiválódik (23). Azonosítottak egy – a glükokortikoidok hatásában szerepet játszó –, a glükokortikoid receptor által szabályozott $Ca^{2+}Mg^{2+}$-dependens nukleázt, mely a thymocyták apoptosisában, a DNS-fragmentáció folyamatában döntő fontosságú lehet (5, 12).

A vázolt, sokrétű mechanizmusok minden bizonnyal egymással párhuzamosan, bonyolult kölcsönhatások révén eredményeznek apoptosist. Jelen ismereteink alapján nehéz megmondani, hogy eltekintve az apoptosis végső fázisaiban szereplő folyamatoktól, mely jelenségek minősíthetők kiemelkedőnek a programozott sejthalál megvalósulásában. A glükokortikoidok hatásában szerepet játszó lehetséges mechanizmusokat az *1. táblázat* összegzi.

A glükokortikoidokhoz hasonlóan a retinoidok is igen hatékony apoptosist befolyásoló vegyületek: a folyamat indukciójára valamint gátlására egyaránt képesek lehetnek a vizsgált kísérleti rendszertől függően. Intracellularis receptor révén hatnak, emellett azonban gyökfogó tulajdonságuk is szerepet játszik a hatásmechanizmusban (11, 45).

A retinoidok esetében kétféle intracellularis receptor ismeretes: a RAR (retinoic acid receptor), mely mind a 9-cisz-, mind az all-transz-retinol iránt magas affinitású, és az ún. RXR (retinoid X receptor), melynek a 9-cisz-retinol iránti affinitása a nagyobb. A retinoidok képesek fokozni a glukokortikoid indukálta apoptosist, ugyanakkor a thymocyták és T-sejtek aktivációt követő apoptosisát gátolják (49). Míg a retinoidok a RAR-gammán keresztül a T-sejtek apoptosisát fokozzák, addig a RAR-alfa inkább apoptosist gátló hatású (45). A retinoidok két formája közül a 9-cisz-retinsav a hatékonyabb az apoptosis blokkolásában (45). A 9-cisz-retinsav T-sejt hybridomákban gátolja a FasL aktivációt követő expresszióját (37). Ez a gátlás valószínűleg a FasL mRNS szinten érvényesül (3). A retinoidok – mind a RAR, mind az RXR receptorokon keresztül – gátolják továbbá a Nur77 nukleáris fehérje expresszióját és aktivitását (26).

1. táblázat: A glükokortikoidok hatásaiban szerepet játszó mechanizmusok összefoglalása

1. A glükokortikoid receptor komplex génexpressziós változásokat indukál
2. A szfingomielin–ceramid-út aktiválódása
3. Proteinkináz-C–Ca^{2+}-szint változásai
4. Szabad gyökök
5. A poliamin metabolizmus megváltozása

Végső fázis

6. Mitochondrialis membránpotenciál változásai
7. Kaszpázok aktiválódása
8. Nukleázok aktiválódása

Nem cytotoxicus immunszuppresszív szerek

Az immunszuppresszió terápiás alkalmazásában új fejezetét nyitott egy gomba eredetű mycotoxin, a cyclosporin-A (CsA) bevezetése. A vegyület egy citoplazmatikus fehérjéhez, a ciklofillinhez kötődve gátolja az IL-2 transzkripciójához nélkülözhetetlen egyik transzaktivációs faktor, az NFAT Ca^{2+}-függő aktivációját és a sejtmagba történő transzlokációját. A folyamat a kalcineurin foszfatáz (Ca^{2+}-kalmodulin dependens szerin-treonin foszfatáz) aktivitásának gátlása révén valósul meg (31, 42). Úgy tűnik, hogy a CsA az apoptosisban szerepet játszó Nur77 transzkripciós faktor DNS-hez való kötődését is blokkolja (50). IL-2 hiányában viszont a T-sejtek képtelenek aktiválódni. A CsA elsősorban a T-sejtek aktivációját gátolja, ezáltal hatása specifikusabb, mint a T- és B-sejtek vonatkozásában egyaránt gátló hatású glükokortikoidok.

A CsA egyaránt képes az apoptosis indukciójára/gátlására, a vizsgált rendszertől függően. A CsA koncentrációfüggő mechanizmussal befolyásolja a thymocyták apoptosisát: így alacsony koncentrációban gátol, míg magasabb koncentrációban serkent. A CsA apoptosist előidéző hatása elsősorban a $CD4^+CD8^+$ thymocytákon érvényesül (részben direkt úton, részben indirekt módon, a thymus mikrokörnyezetének megváltoztatása révén) (31).

A tacrolimus (FK506) a CsA-hoz hasonló mechanizmussal szintén a kalcineurin aktivitásának gátlása útján hat. A bcl-xL protein expressziójának csökkentése révén az antigén által stimulált T-sejtek apoptosisának gátlását idézi elő (36). Ugyanakkor mitogén aktiválta perifériás mononuclearis sejteken a molekula apoptosist indukál (18).

Aktivált macrophagokon a CsA és a tacrolimus az apoptosist indukáló p53 és Bax fehérjék expressziójának csökkentése és az apoptosist gátló Bcl-2 expressziójának növelése révén gátolják az NO-függő apoptoticus folyamatokat (19).

A CsA és a tacrolimus sejttípustól és kísérleti körülményektől függő hatását jelzi, hogy Epstein–Barr-vírussal transzformált B-sejt-vonalakon mindkét vegyület fokozta a sejtek növekedését (2). E megfigyelés komoly klinikai jelentőségű lehet, hiszen az EBV-infekció meglehetősen gyakori a szervtranszplantáción átesett betegekben, és a rejectio megelőzésésére alkalmazott immunszuppresszív szerek elősegíthetik az EBV-sal fertőződött lymphoid sejtek malignus átalakulását.

A CsA-val *in vivo* szinergista sirolimus (rapamycin) immunszuppresszív hatását – bonyolult reakcióutak (foszfatidil-inozitol-3-kináz, riboszomális S6-kináz, transzkripciós elongációs faktorok, ciklinek) közbeiktatásával – a T-lymphocyták sejtciklusának gátlása révén fejti ki (16).

In vitro humán lymphoid sejtvonalon a sirolimus apoptosist gátló hatású (25). Psoriasisban szenvedő betegekben azonban a sirolimus adását követően láz, anaemia és capillarislaesiók jelentkeztek, melyek kialakulásában az aktivált T-sejtek sirolimus hatására jelentkező apoptosisa játszhatott szerepet (27). Egér lymphoblastoid sejtvonalon a sirolimus a Dex által indukálta apoptosist fokozta (20), önmagában azonban hatástalannak bizonyult. A rheumatoid arthritis patogenezisében kiemelkedő jelentőségű synovialis sejtek – Fas protein elleni antitestek hatására bekövetkező – apoptosisát a sirolimus szintén növelte. E hatásában valószínűleg szerephez jut a Bcl-2 expressziójának gátlása (35).

A linomid jelentős mértékben képes gátolni a perifériás T-sejtek szuperantigén ill. dexamethason hatására bekövetkező apoptosisát (14). Ezzel szemben a linomid a CD4/CD8 kettősen pozitív thymocyták apoptosisát fokozza (1).

A mofetil mikofenolát (MMF) a legújabban kifejlesztett, lymphocytákra ható immunszuppresszív szerek közé tartozik. Az MMF a biológiailag hatékony mikofenolsav (MPA) praecursora, ami az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz II-es izoformáját gátolva (a nukleotid bioszintézisbe beavatkozva) fejti ki – elsősorban a lymphocytákra gyakorolt – immunszuppresszív hatását. Az MPA T-sejteken apoptosist indukál (8, 22).

Egy szintén új fejlesztésű immunszuppresszív hatású vegyület, a 15-deoxyspergualin analógja, a metildeoxyspergualin a kettősen negatív ($CD4^-/CD8^-$) thymocyták apoptosisát jelentékenyen fokozza (38).

Az apoptosis befolyásolásában szóba jövő egyéb – elsősorban kísérleti – mechanizmusok

In vitro a Ca^{2+}-ionofórok a leghatékonyabb apoptosisinduktorok közé tartoznak. Az *A23187* és az *ionomycin* a thymocyták apoptosisát hatékonyan stimulálja. Az endoplazmatikus retikulum Ca^{2+}-ATP-ázát gátló *thapsigarginnal* – az intracellularis Ca^{2+}-koncentráció növelése révén – a thymocyták spontán apoptosisa jelentős mértékben fokozható (24). Viszont CsA adásával a thymocyták thapsigargin indukálta apoptosisa kivédhető (48).

A *ciklikus AMP* koncentrációjának változása is befolyásolja az apoptosist. A cAMP-szint fokozódása thymocytákban a sejtek apoptosisát nagymértékben elősegíti. A cAMP ezen hatását a TNF potenciálja (30). A cAMP a glükokortikoidok apoptosist indukáló effektusát is képes potencírozni (32, 34). A cAMP azonban az apoptosis gátlására is alkalmas lehet. Feltehetően ez játszik szerepet a prosztaglandin-E2-nek thymocyta apoptosist gátló hatásában (13).

Tekintettel arra, hogy mind a Ca^{2+}-ionok, mind a cAMP alapvető jelentőségűek szinte valamennyi sejt működésében, apoptosist moduláló hatásuk terápiás kiaknázására kevés az esély.

Az apoptosis farmakológiai befolyásolásának egyik legígéretesebb, új irányát a kaszpáz enzimek katalitikus aktivitását gátló vegyületek kifejlesztése jelentheti (41). Napjainkban már több, kis molekulatömegű kaszpázinhibitor ismert, ezek azonban még kevéssé szelektívek. Áttörést valószínűleg a központi jelentőségű kaszpáz-3 aktivitását blokkoló vegyület kifejlesztése jelenthet majd (29).

Napjainkban jelentékeny kutatások folynak az apoptosis folyamataiban szereplő, kiterjedt jelátviteli utakat (például foszfatidil-inozitol-3-kináz, MAPK-kaszkád, szfingomielin–ceramid-rendszer) specifikusan befolyásolni képes vegyületek kifejlesztésére. A különféle jelátviteli rendszerek azonban az apoptosis lépései által nem érintett sejtekben is aktívak lehetnek, ami megnehezítheti klinikai alkalmazásukat. Reménytkeltőbb az apoptosisban kulcsfontosságú fehérjék (például bcl-2 fehérjecsalád, Fas, FasL) működésének szabályozása (29). Új metodikai lehetőséget képvisel az antiszenz technika alkalmazása, melynek során a gátolni kívánt géntermék expressziója – komplementer nukleinsavak alkalmazásával – szelektíven csökkenthető (46).

Konklúziók

Tekintettel az apoptosis folyamatainak igen komoly elméleti és klinikai jelentőségére, intenzív kutatások folynak az apoptosist hatékonyan befolyásoló gyógyszerek kifejlesztésére. A jelenleg rendelkezésre álló vegyületek között nem találunk olyat, amely kizárólag és szelektíven csak az apoptosisra hatna. Az ismertetett vegyületek nagy része változatos módon befolyásolja az apoptosis folyamatait: a koncentrációtól, kísérleti rendszertől és sejttípustól függően gátolni és serkenteni egyaránt képesek. Újabb és újabb adatok látnak napvilágot a bemutatott vegyületek hatásmechanizmusában szereplő folyamatokról, jelezve azt, hogy ismereteink még távolról sem kielégítőek. Mindazonáltal feltételezhető, hogy a jövőben a molekuláris gyógyszertervezés révén lehetővé válhat olyan vegyületek szintetizálása, melyek egyes – az apoptosisban kulcsfontosságú – molekulák működését befolyásolva az eddigieknél jóval specifikusabb hatásúak lesznek.

IRODALOM: 1. *Arbel, I., Chezen, E., Abramsky, O. és mtsai:* Linomide induces apoptotic death of cortical CD4/CD8 double positive thymocytes and thymic atrophy by a corticosteroid-independent pathway. Clin. Immunol., 1999, *90,* 108-114. – 2. *Beatty, P. R., Krams, S. M., Esquivel, C. O. és mtsai:* Effect of cyclosporine and tacrolimus on the growth of Epstein–Barr-virus-transformed B-cell lines. Transplantation, 1998, *65,* 1248-1255. – 3. *Bissonette, R. P., Brunner, T., Lazarchik, S. B. és mtsai:* 9-cis retinoic acid inhibition of activation-induced apoptosis mediated via regulation of fas ligand and requires retinoic acid receptor and retinoid X receptor activation. Mol. Cell Biol., 1995, *15,* 5576-5585. – 4. *Brune, B., Hartzell, P., Nicotera, P. és mtsa:* Spermine prevents endonuclease activation and apoptosis in thymocytes. Exp. Cell Res., 1991, *195,* 323-329. – 5. *Caron-Leslie, L. M., Schwartzman, R. A., Gaido, M. L. és mtsai:* Identification and characterization of glucocorticoid-regulated nuclease(s) in lymphoid cells undergoing apoptosis. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1991, *40,* 661-671. – 6. *Chandra, J., Gilbreath, J., Freireich, E. J. és mtsai:* Protease activation is required for glucocorticoid-induced apoptosis in chronic lymphocytic leukemic lymphocytes. Blood, 1997, *90,* 3673-3681. – 7. *Cifone, M. G., Migliorati, G., Parroni, R. és mtsai:* Dexamethason-induced thymocyte apoptosis: apoptotic signal involves the sequential activation of phophoinositide-specific phospholipase C, acidic sphyngomyelinase and caspases. Blood, 1999, *93,* 2282-2296. – 8. *Cohn, R. G., Mirkovich, A., Dunlap, B. és mtsai:* Mycophenolic acid increases apoptosis, lysosomes and lipid droplets in human lymphoid and monocytic cell lines. Transplantation, 1999, *68,* 411-418. – 9. *Desiderio, M. A., Grassilli, E., Belleria, E. és mtsai:* Involvement of ornithine decarboxylase and polyamines in glukokortikoid-induced apoptosis of rat thymocytes. Cell Growth Differ, 1995, *6,* 505-513. – 10. *Dowd, D. R., McDonald, P. N., Komm, B. S. és mtsai:* Evidence for early induction of calmodulin gene expression in lymphocytes undergoing glucocorticoid mediated apoptosis. J. Biol. Chem., 1991, *266,* 18423-18426. – 11. *Evans, T. R., Kaye, S. B.:* Retinoids: present role and future potential. Br. J. Cancer, 1999, *80,* 1-8. – 12. *Gaido, M. L., Cidlowski, J. A.:* Identification, purification and characterization of a calcium-dependent endonuclease (Nuc18) from apoptotic rat thymocytes. Nuc18 is not histone H2B. J. Biol. Chem., 1991, *266,* 18580-18585. – 13. *Goetzl, E. J., An, S., Zeng, L.:* Specific suppression by prostaglandin E2 of activation-induced apoptosis of human $CD4^+CD8^+$ T lymphoblasts. J. Immunol., 1995, *154,* 1041-1047. – 14. *Gonzalo, J.A., Gonzalez-Garcia, A., Kalland, T. és mtsai:* Linomide inhibits programmed cell death of peripheral T cells in vivo. Eur. J. Immunol., 1994, *24,* 48-52. – 15. *Gruber, J., Sgonc, R., Hua Hun, Y. és mtsai:* Thymocyte apoptosis induced by elevated endogenous corticosterone levels. Eur. J. Immunol., 1994, *24,* 1115-1121. – 16. *Hashemolhosseini, S., Nagamine, Y., Morley, S. J. és mtsai:* Rapamycin inhibition of the G1 to S transition is mediated by effects on cyclin D1 mRNA and protein stability. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 14424-14429. – 17. *Hegardt, C., Andersson, G., Oredsson, S. M.:* Changes in polyamine metabolism during glucocorticoid-induced programmed cell death in mouse thymus. Cell. Biol. Int., 2000, *24,* 871-880. – 18. *Horigome, A., Hirano, T., Oka, K.:* Tacrolimus-induced apoptosis and its prevention by interleukins in mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells. Immunopharmacology, 1998, *39,* 21-30. – 19. *Hortelano, S., Lopez-Collazo, E., Bosca, L.:* Protective effect of cyclosporin A and FK506 from nitric oxid-dependent apoptosis in activated macrophages. Br. J. Pharmacol., 1999, *126,* 1139-1146. – 20. *Ishizuka, T., Sakata, N., Johnson, G. L. és mtsai:* Rapamycin potentiates dexamethasone-induced apoptosis and inhibits JNK activity in lymphoblastoid cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, *230,* 386-391. – 21. *Iwata, M., Ohoka, Y., Kuwata, T. és mtsa:* Regulation of T cell apoptosis via T cell receptors and steroid receptors. Stem. Cells., 1996, *14,* 632-641. – 22. *Izeradjene, K., Revillard, J. P.:* Apoptosis of superantigen-activated T cells induced by mycophenolate mofetil treatment. Transplantation, 2001, *71,* 118-125. – 23. *Jamieson, C. A. M., Yamamoto, K. R.:* Crosstalk pathway for inhibition of glucocorticoid-induced apoptosis by T cell receptor signaling. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2000, *97,* 7319-7324. – 24. *Jiang, S., Chow, S. C., Nicotera, P. és mtsa:* Intracellular Ca^{2+} signals activate apoptosis in thymocytes: studies using the Ca^{2+}-ATP-ase inhibitor thapsigargin. Exp. Cell. Res., 1994, *212,* 84-92. – 25. *Johnson, K. L., Lawen, A.:* Rapamycin inhibits didemnin-B-induced apoptosis in human HL-60 cells: evidence for the possible involvement of FK506-binding protein 25. Immunol. Cell. Biol., 1999, *77,* 242-248. – 26. *Kang, J. H., Song, M. R., Lee, S. K. és mtsai:* Retinoic acid and its receptors repress the expression and transactivation functions of Nur77, a possible mechanism for the inhibition of apoptosis by retinoic acid. Exp. Cell. Res., 2000, *256,* 545-5054. – 27. *Kaplan, M. J., Ellis, C. N., Bata-Csorgo, Z. és mtsai:* Systemic toxicity following administration of sirolimus (formerly rapamycin) for psoriasis: association of capillary leak syndrome with apoptosis of lesional lymphocytes. Arch. Dermatol., 1999, *135,* 553-557. – 28. *King, L. B., Vacchio, M. S., Dixon, K. és mtsai:* A targeted glucocorticoid receptor antisense transgene increases thymocyte apoptosis and alters thymocyte development. Immunity, 1995, *3,* 647-656. – 29. *Kinloch, R. A., Treherne, J. M., Furness, L. M. és mtsa:* The pharmacology of apoptosis. Trends Pharm. Sci., 1999, *20,* 35-42. – 30. *Kizali, H., Nakada, S., Ohnishi, Y. és mtsai:* Tumour necrosis factor-alpha enhances cAMP-induced programmed cell death in mouse thymocytes. Cytokine, 1993, *5,* 342-347. – 31. *Kroemer, G., Martinez, C.:* Pharmacological inhibition of programmed lymphocyte death. Immunol. Today, 1994, *15,* 235-242. – 32. *McConkey, D. J., Orrenius, S., Okret, S. és mtsa:* Cyclic AMP potentiates glucocorticoid-induced endogenous endonuclease activation in thymocytes. FASEB J., 1993, *7,* 580-585. – 33. *McConkey, D. J., Zhivotovsky, B., Orrenius, S.:* Apoptosis – molecular mechanisms and biomedical implications. Mol. Aspects Med, 1996, *17,* 1-110. – 34. *Medh, R. D., Saeed, M. F., Johnson, B. H. és mtsa:* Resistance of human leukemic CEM-C1 cells is overcome by synergism between glucocorticoid and protein kinase A pathways: correlation with c-Myc suppression. Cancer Res., 1998, *58,* 3684-3693. – 35. *Migita, K., Eguchi, K., Ichinose, Y. és mtsai:* Effects of rapamycin on apoptosis of rheumatoid synovial cells. Clin. Exp. Immunol., 1997, *108,* 199-203. – 36. *Migita, K., Origuchi, T., Kawabe, Y. és mtsai:* FK506 markedly enhances apoptosis of antigen-stimulated peripheral T cells by down-regulation of Bcl-xL. Transplantation, 1999, *68,* 1018-1023. – 37. *Műzes, Gy., Igaz, P.:* Apoptosis az immunfolyamatok regulációjában és az autoimmun betegségek patogenezisében. Orv. Hetil., 1997, *138,* 1315-1320. –38. *Odaka, C., Toyoda, E., Nemoto, K.:* Immunosuppressant deoxyspergualin induces apoptotic cell death in dividing cells. Immunology, 1998, *95,* 370-376. – 39. *Petit, P. X., Lecoeur, H., Zorn, E. és mtsai:* Alterations in mitochondrial structure and function are early events of dexamethasone-induced thymocyte apoptosis. J. Cell. Biol., 1995, *130,* 157-167. – 40. *Planey, S. L., Litwack, G.:* Glucocorticoid-induced apoptosis in lymphocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, *279,* 307-312. – 41. *Rudel, T.:* Caspase inhibitors in prevention of apoptosis. Herz, 1999, *24,* 236-41. – 42. *Saiagh, S., Auger, C., Fabien, N. és mtsa:* Induction of apoptosis in mouse thymocytes by cyclosporin A: an in vitro study. Immunopharmacol. Immunotoxicol., 1994, *16,* 553-576. – 43. *Schmitt, C. A., Lowe, S. W.:* Apoptosis and therapy. J. Pathol., 1999, *187,* 127-137. – 44. *Slater, A. F., Nobel, C. S., Naellaro, E. és mtsai:* Nitrone spin traps and a nitroxide antioxidant inhibit a common pathway of thymocyte apoptosis. Biochem. J., 1995, *306,* 771-778. – 45. *Szondy, Z., Reichert, U., Fésűs, L.:* Retinoic acids regulate apoptosis of T lymphocytes through an interplay between RAR and RXR receptors. Cell Death Differ., 1998, *5,* 4-10. – 46. *Varga, L. V., Tóth, S., Novák, I. és mtsa:* Antisense strategies: functions and applications in immunology. Immunol. Lett., 1999, *69,* 217-224. – 47. *von Boehmer, H., Teh, H. S., Kisielow, P.:* The thymus selects the useful, neglects the useless and destroys the harmful. Immunol. Today, 1989, *10,* 57-61. – 48. *Waring, P., Beaver, J.:* Cyclosporin A rescues thymocytes from apoptosis induced by very low concentrations of thapsigargin: effects on mitochondrial function. Exp. Cell. Res., 1996, *227,* 264-276. – 49. *Yang, Y., Vacchio, M. S., Ashwell, J. D.:* 9-cis-retinoic acid inhibits activation-driven T-cell apoptosis: implications for retinoid X receptor involvement in thymocyte development. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1993, *90,* 6170-6174. – 50. *Yazdanbaksh, K., Choi, J. W., Li, Y. és mtsai:* Cyclosporin A blocks apoptosis by inhibiting the DNA binding activity of the transcription factor Nur. 77. Proc. Natl. Acad. Sci., 1995, *92,* 437-441.

(Igaz Péter dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)


Új amlodipin
Cardilopin®
2,5 mg, 5 mg, 10 mg tabletta amlodipin
Precíz adagolás, gazdaságos terápia
Új, egyedi
2,5 mg-os hatáserősség
3. generációs kalcium-antagonista a hypertonia és az angina pectoris terápiájában
EGIS
gis Gyógyszergyár Rt., Termék Osztály
146 Budapest, Hungária krt. 179-187.
el.: 469-2222, Fax: 383-9257
mail: marketing.op@egis.hu

Súlyos szívelégtelenség kezelése biventricularis ingerléssel

Merkely Béla dr., Vágó Hajnalka dr., Bartha Elektra dr., Zima Endre dr., Moravcsik Endre dr. és Gellér László dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Ér- és Szívsebészeti Klinika (igazgató: Nemes Attila dr.)

A biventricularis ingerlés kezdeti klinikai eredmények alapján hatékonynak mutatkozik súlyos bal kamra dysfunctióval és intraventricularis vezetési zavarral rendelkező, gyógyszerrezisztens szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében. A szerzők 5 gyógyszerrezisztens, súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegnél három esetben biventricularis cardioverter defibrillátort, két esetben biventricularis pacemakert implantáltak (követési idő > 6 hónap). Valamennyi beteg NYHA III–IV. funkcionális stádiummal, csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval (23,2 ± 5,4%), valamint bal Tawara-szár-blokk morfológiájú széles QRS-sel (> 150 ms) és az erre jellemző bal kamrai dyssynchron kontrakcióval rendelkezett. A bal kamra méretek valamennyi betegnél jelentős dilatatiót mutattak (végdiastolés/végsystolés átmérő: 78,6 ± 9,2/66,2 ± 8,1 mm). A defibrillátor beültetésének indikációja két esetben tartós kamrai tachycardia és kamrafibrilláció, egy esetben nem tartós kamrai tachycardia és syncope volt. A QRS időtartama biventricularis ingerléssel valamennyi betegnél csökkent (190 ± 36 vs. 134 ± 17 ms, p = 0,012), valamint a dyssynchronia megszűnt. Az utolsó kontroll során a betegek kifejezetten jobb funkcionális állapotban (NYHA II.) voltak, a bal kamrai átmérők pedig mérsékelt csökkenést mutattak (végdiastolés: 72 ± 10,4 mm, p = 0,07; végsystolés: 62 ± 10 mm, p = 0,09). Az utánkövetési idő alatt (7,3 ± 1,7 hónap) kamrai ritmuszavar egy betegnél lépett fel 18 esetben. A szerzők hazánkban elsőként implantáltak és alkalmaztak hatékonyan biventricularis pacemakert, illetve biventricularis cardioverter defibrillátort congestiv szívelégtelenség kezelésére. A biventricularis ingerlés morbiditás- és mortalitáscsökkentő hatását, költséghatékonyságát, indikációs körét, valamint cardioverter defibrillátorral való kombinációját további nagy randomizált vizsgálatoknak kell tisztázniuk.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, biventricularis ingerlés, implantálható cardioverter defibrillátor

Biventricular pacing in patients with severe heart failure. According to initial clinical results biventricular pacing seems to be effective in the treatment of patients suffering from drug refractory severe heart failure combined with intraventricular conduction disturbance. Biventricular cardioverter defibrillators and biventricular pacemakers were implanted in patients suffering from drug refractory severe heart failure in 3 and in 2 cases, respectively (follow up > 6 months). NYHA III-IV functional class, low left ventricular ejection fraction (23.2 ± 5.4%), wide QRS (> 150 ms) with left bundle branch block and lateral dyssynchrony were present in each case. The left ventricle was enlarged in each patient (enddiastolic/endsystolic diameter: 78.6 ± 9.2/66.2 ± 8.1 mm). The indications of cardioverter defibrillator implantations were both sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, nonsustained ventricular tachycardia combined with syncope in 2 and in 1 case, respectively. The duration of QRS decreased (190 ± 36 vs. 134 ± 17 ms, p = 0.012) and wall movement disorder disappeared. At the last follow up every patients were in NYHA II functional class and a decrease in left ventricular diameter could be observed (enddiastolic: 72 ± 10.4 mm, p = 0,07; endsystolic: 62 ± 10 mm, p = 0,09). During the follow up period (7.3 ± 1.7 months) 18 episodes of ventricular arrhythmias could be detected in the same patient. Biventricular pacemakers and cardioverter defibrillators were implanted and applied successfully in the treatment of congestive heart failure for the first time in Hungary. The effect of biventricular pacing on morbidity and mortality, the cost-effectiveness, the exact indication and the combined use with cardioverter defibrillator have yet to be proven in future randomized trials.

Key words: heart failure, biventricular pacing, implantable cardioverter defibrillator

A súlyos, gyógyszerrefrakter szívelégtelenség kezelése a mai napig a kardiológia megoldatlan feladatai közé tartozik. A 45 évnél idősebb populáció kb. 2,5%-a szenved szívelégtelenségben (18). Bár az ACE-gátlók és béta-receptor-blokkolók alkalmazásakor a prospektív vizsgálatok mortalitáscsökkentő hatást igazoltak (22, 25, 31, 32, 33, 34), egy nagyobb vizsgálat szerint gyógyszeres terápia mellett a diagnózistól számított ötéves utánkövetés során a túlélés mindössze kb. 25% férfiaknál és 38% nőknél (18). A nonfarmakológiás kezelési lehetőségek közé tarto-

Rövidítések: ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; BTSZB = bal Tawara-szár-blokk; ICD = implantálható cardioverter defibrillátor; NYHA = New York Heart Association; VT = kamrai tachycardia; VF = kamrafibrilláció; PF = pitvarfibrilláció; AV = atrioventricularis

zó ún. Batista-műtét és cardiomyoplastica a mortalitást nem befolyásolja kedvezően, a szívtranszplantáció pedig – főként donorhiány miatt – a betegek csak kis százaléka számára nyújt megoldást (20).

Szívelégtelenségben a különböző vezetési zavarok előfordulási gyakorisága magas, nem ischaemiás cardiomyopathiás betegek kb. 30%-ában (20–41%) észlelhető bal Tawara-szár-blokk (BTSZB) (13, 26). A szívelégtelenség egy új nonfarmakológiás kezelési lehetősége – egyidejűleg fennálló atrioventricularis és/vagy inter-, illetve intraventricularis vezetési zavar esetén – a pacemakerterápia. A biventricularis ingerlés célja a pitvar-kamrai szinkronizáció mellett a kamrai kontrakciós és relaxációs szekvencia homogenizálása, egyidejűleg ingerelve mindkét kamrát. Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a vezető halálok a hirtelen szívhalál, melynek leggyakoribb oka valamely malignus kamrai arrhythmia. Ezen betegeknél a mortalitáscsökkentő cardioverter defibrillátor (ICD) terápia és az életminőséget javító biventricularis ingerlés kombinációja reális terápiás alternatíva.

Betegek és módszer

A vizsgálatba azokat a betegeket vontuk be, akiknek 2000 júliusától kezdve biventricularis pacemakert, illetve ICD-t implantáltunk, és az utánkövetési idejük jelenleg legalább 6 hónap. Az öt beteg közül három esetben biventricularis ICD-t (Tachos MSV, Biotronik), két esetben biventricularis pacemakert (Kairos DR, Biotronik) implantáltunk.

Valamennyi beteg krónikus és súlyos, gyógyszerrezisztens szívelégtelenségben (NYHA III-IV.) szenvedett. A betegeknél bal Tawara-szár-blokk morfológiájú széles QRS (190 ± 36 ms), valamint a bal kamra lateralis falának késése és a septum mozgásának zavara, az ún. dyssynchronia volt megfigyelhető. Az ejekciós frakció (23,2 ± 5,4%) és bal kamrai végdiastolés átmérő (78,6 ± 9,2 mm) kóros tartományban volt. Két esetben tartós kamrai tachycardia (VT) és kamrafibrilláció (VF), egy esetben nem tartós kamrai tachycardia és syncope miatt biventricularis ICD-t, a negyedik betegnél krónikus pitvarfibrilláció (PF) mellett biventricularis pacemakert implantáltunk. Egyik betegnek (5.) kamrai ritmuszavara nem volt, így jobb pitvari és biventricularis ingerlésre alkalmas pacemakert implantáltunk. A betegek klinikai adatait, valamint az alkalmazott gyógyszeres terápiát az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

Biventricularis ICD beültetésénél standard jobb pitvari bipoláris elektródát (PX-JBP, Biotronik) és jobb kamrai tripoláris endocardialis sokk elektródát (Kainox RV, Biotronik) használtunk. A bal kamrai ingerlést transzvénás epicardialis (sinus coronarius), illetve csavaros bal kamrai epicardialis elektródával hoztuk létre. Két ICD-s betegnél bal kamrai ingerléshez sinus coronarius elektródát (Corox LV, Biotronik) használtunk, a 3. betegnél a transzvénás implantáció anatómiai okok miatt nem volt kivitelezhető, ezért minimális thoracotomiából bal kamrai csavaros epicardialis elektródát (ELC, Biotronik) implantáltunk.

A transzvénás sinus coronarius elektróda implantációjánál az ún. sinus coronarius bevezetőt, valamint a sinus coronarius angiográfia elvégzéséhez occlusiós ballont használtunk. A venográfia a megfelelő sinus coronarius oldalág és így az optimális elektródapozíció megválasztásában segít. Az elektrofiziológiai mapping katétert sikertelen sinus coronarius kanülálás esetén alkalmaztuk, a jobb pitvar infero-posterior regiójának feltérképezésével kerestük fel a sinus coronarius szájadékát. Az implantációk menete a következő volt: a vena cephalica preparálása vagy a bal oldali v. subclavia punctiója után vezetődrót segítségével a sinus coronarius bevezetőt a jobb pitvarba juttattuk. A sinus coronarius kanülálása után az angiográfia elvégzéséhez bevezettük az occlusiós ballont, mely segít a megfelelő, lehetőség szerint a lateralis oldalág kiválasztásában. Ezt követően a ballonkatéter eltávolításra került. A Corox LV elektróda pozícionálása és az elektrofiziológiai mérések után a bevezetőt „peal away" módszerrel távolítottuk el.

A 4. betegnél krónikus pitvarfibrilláció miatt pitvar-kamrai kételektródás biventricularis pacemaker rendszert

1. táblázat: A betegek főbb klinikai adatai

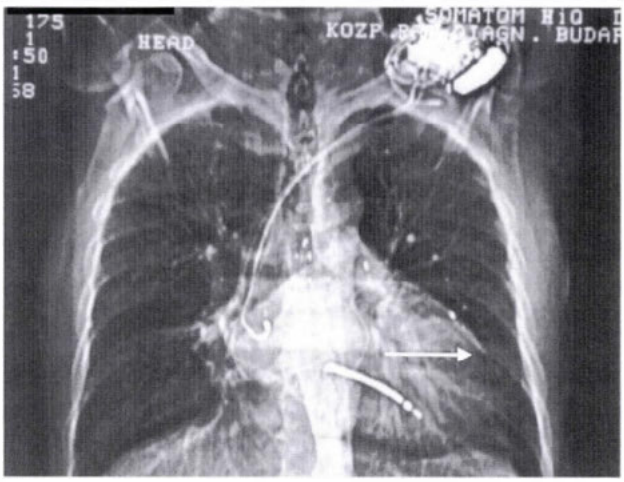
Sor-szám	Kor (év), nem	Alapbetegség, szívműtét	Ritmuszavar	NYHA, EF, BK-átmérő (mm)	EKG	Alkalmazott gyógyszerek a beültetés előtt
1.	56, férfi	post-MI, post CABG, congestiv SZE, MI II., BK aneur.	sVT 210/min VF	NYHA III. EF: 30% D/S:70/61	SR, BTSZB, PQ: 120 ms QRS: 200 ms	ACE-gátló, β-receptor-blokkoló, diureticum, amiodaron
2.	61, nő	post-MI congestiv SZE, MI II-III. BK aneur.	nsVT + syncope	NYHA IV. EF:23% D/S: 75/67	SR, BTSZB, PQ: 140 ms QRS: 200 ms	ACE-gátló, β-blokkoló, diureticum, amiodaron
3.	46, férfi	DCM MI II-III.	nsVT + syncope	NYHA IV., EF: 15% D/S: 93/80	SR, BTSZB, PQ: QRS: 240 ms	digitálisz, ACE-gátló, diureticum
4.	69, férfi	myocardialis hypertrophia → congestiv SZE MI II-III.	krónikus PF	NYHA IV. EF: 23% D/S: 82/62	PF, BTSZB, QRS: 180 ms	digitálisz, ACE-gátló, diureticum
5.	69, férfi	post MI congestiv SZE MI IV.	–	NYHA III EF: 25% D/S: 73/61	SR, BTSZB, PQ: 100 ms QRS: 150 ms	digitálisz, ACE-gátló, diureticum

D/S = bal kamrai végdiastolés/végsystolés átmérő; BTSZB = bal Tawara-szár-blokk; DCM = dilatatív cardiomyopathia; EF = ejekciós frakció; HCM = hypertrophiás cardiomyopathia; MI = mitralis insufficientia; PF = pitvarfibrilláció, post-MI = myocardialis infarctus utáni állapot; SR = sinus rhythmus; SZE = szívelégtelenség

alkalmaztunk. Az 5. beteg esetében a pitvari elektróda implantációját követően a biventricularis ingerlést egy adapter segítségével valósítottuk meg, így három üreg ingerlése vált lehetővé.

Mértük a jobb pitvari, a jobb és bal kamrai jelnagyságokat, ingerlési küszöböket, ICD-nél a defibrillációs küszöböt, valamint biventricularis pacemakernél a interventricularis vezetési időt.

Az atrioventricularis (AV) idő individuális meghatározásánál echokardiográfia segítségével optimalizáltuk a mitralis telődési mintázatot. A meghatározásnál a következő paramétereket használtuk: bal kamrai telődési idő, mitralis beáramlási sebesség (E- és A-hullám). Biventricularis ICD-nél és a háromüregű pacemakernél a két kamrát egyszerre ingereltük, a biventricularis pacemakernél a bal kamrai ingerlés 15 ms-mal előzte meg a jobb kamrai ingerlést.



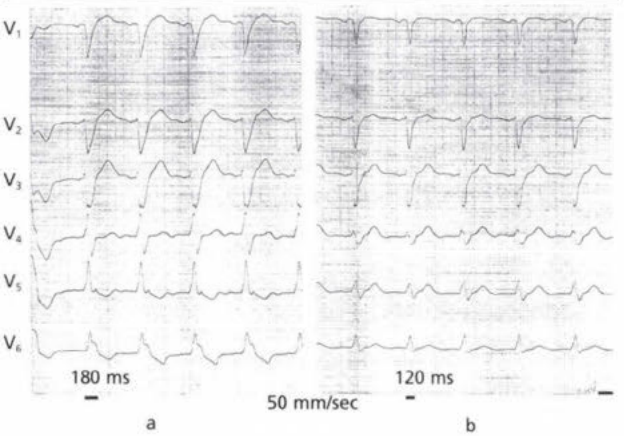
1. ábra: Biventricularis ICD, jobb pitvari elektróda, jobb kamrai sokk elektróda és sinus coronarius elektróda (nyíllal jelzett) elhelyezkedése; postero-anterior CT-felvétel

Eredmények

Az első hazai biventricularis ICD-beültetést 2000 júliusában végeztük *(1. ábra)*. A műtétek időtartama átlagosan 180 ± 95 perc, a röntgenátvilágítás ideje 35 ± 17 perc volt. Az implantáció fontosabb jellemzőit a *2. táblázatban*, a betegek pitvari, illetve kamrai jelnagyságait, az ingerlési és defibrillációs küszöböket a *3. táblázatban* foglaltuk össze.

Sebészi szövődmény, illetve elektródadyslocatio nem fordult elő.

A QRS időtartama biventricularis ingerléssel szignifikánsan csökkent (190 ± 36 vs. 134 ± 17 ms, p = 0,012) *(2. ábra)*, valamint a kifejezett dyssynchronia megszűnt vagy jelentősen csökkent. Az átlagos optimális AV-késés az alapfrekvenciánál 140 ± 8 ms volt, valamennyi betegnél dinamikus AV-késést állítottunk be. Az átlagos utánkövetési idő (7,3 ± 1,7 hó-



2. ábra: A QRS időtartamának lerövidülése biventricularis ingerléssel; **a)** spontán ritmus, **b)** biventricularis ingerlés

2. táblázat: Az implantációra jellemző adatok

Sorszám	BK elektróda típusa	BK elektróda pozíciója	BK elektróda bevezetésének módszere	Implantáció/rtg átvilágítás időtartama (perc)
1.	Corox LV	bal lateralis	„bevezetővel"	60/14
2.	Corox LV	bal anterior	„bevezető" nélkül	120/19
3.	ELC	bal epicardialis csavaros	„bevezetővel" + thoracotomiával	240 + 60/54
4.	Corox LV	bal anterior	„bevezetővel" + venográfiával	300/49
5.	Corox LV	bal lateralis	„bevezető" nélkül	180/37

BK = bal kamra

3. táblázat: Elektrofiziológiai adatok

Sorszám	JK		BK		JP		DFT (J)	IVVI (ms)
	A (mV)	K (V)	A (mV)	K (V)	A (mV)	K (V)		
1.	7	0,4	30	0,4	3,1	0,3	20	120
2.	7,5	0,9	18	3,5	5,3	1,4	20	110
3.	36	0,4	12	0,7	1,8	0,7	20	140
4.	9	0,7	11	0,8	–	–	–	100
5.	22	0,3	12	1,6	3,5	0,5	–	90

A = amplitúdó; BiV = biventricularis ingerlés; BK = bal kamra; DFT = defibrillációs küszöb; IVVI = interventricularis vezetési idő; JK = jobb kamra; JP = jobb pitvar; K = ingerküszöb

4. táblázat: Eredmények

Sor-szám	Utánkövetési idő	QRS időtartama (ms)			Optimális AV idő (ms)	NYHA, EF, BK átmérőD/S (mm)	
		Spontán	BiV	JK		Spontán	BiV
1.	10 hónap	200	130	200	140	III. 30% 70/61	II. 37% 61/52
2.	7 hónap	200	160	200	150	IV. 23% 75/67	II. 23% 77/70
3.	7 hónap	240	140	220	140	IV. 15% 93/80	II. 27% 83/73
4.	6,5 hónap	160	120	200	–	IV. 23% 82/62	II. 33% 66/55
5.	6 hónap	140	120	140	130	III. 25% 73/61	II. 29% 69/58

AV = atrioventricularis; BiV = biventricularis ingerlés; D/S = végdiastolés/végsystolés; JK = jobb kamrai

nap) alatt kamrai arrhythmia 18 esetben lépett fel egy ICD-s betegnél. Az utolsó kontrollvizsgálat alkalmával valamennyi beteg NYHA II. stádiumban volt, valamint a bal kamrai átmérők mérsékelt csökkenését észleltük (végdiastolés: 78,6 ± 9,2 vs. 72 ± 10,4 mm, p = 0,09; végsystolés: 66,2 ± 8,1 vs. 62±10 mm, p = 0,11) *(4. táblázat)*. Az ejekciós frakció nem változott szignifikánsan (23,2 ± 5,4% vs. 29,8 ± 5,4%, p = 0,036). Az átlagos bal kamrai telődési idő spontán ritmus mellett 325 ± 27 ms-ról 402 ± 14 ms-ra emelkedett (p = 0,01). Az átlagos mitralis beáramlási sebesség 28 ± 8 cm/s-ról 44 ± 10 cm/s-ra növekedett (p = 0,047). A gyógyszeres terápiát bétareceptor-blokkolóval egészítettük ki, amennyiben az a műtét előtt hiányzott a kezelésből.

Megbeszélés

Irodalmi adatok szerint szívelégtelenségben szenvedő betegek kb. 10–15%-a profitálhat a pacemakerkezelés valamely formájából (18, 23). Pitvar-kamrai (DDD) ingerlés az atrioventricularis vezetés optimalizálása révén javíthatja egyes – elsősorban I. fokú AV-blokkos – szívelégtelenségben szenvedő beteg klinikai állapotát. Doppler-echokardiográfiás vizsgálatok eredményei alapján a „túl" hosszú AV-átvezetés késődiastolés, illetve praesystolés mitralis insufficientiához vezethet (8). Túl rövid AV-átvezetés pedig a késődiastolés pitvari „transzportot" szakítja meg. Pacemakerkezelésnél az optimális AV-idő beállításakor a jobb pitvar és jobb kamrai átvezetést határozzuk meg, és nem a bal szívfél mechanikus AV-idejét. Jobb pitvari ingerléssel az interatrialis vezetési idő meghosszabbodhat, ami a bal szívfél AV-intervallumának megrövidülését eredményezheti. Az átlagos optimális AV-idő nagyobb vizsgálatok szerint általában 100–125 ms (4, 19), azonban egyénenként igen eltérő lehet, ezért individuális beállítás szükséges.

Számos tanulmányban pozitív hemodinamikai hatást mutattak ki az AV-vezetési idő optimalizálásával (3, 8), azonban más vizsgálatok eredményei ezt nem erősítették meg (15, 24, 27). Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy az AV vezetési zavar mellett az intraventricularis vezetési idő meghosszabbodása is ronthatja a hemodinamikai állapotot (36). A hagyományos jobb kamrai DDD ingerlés bal Tawara-szárblokkot eredményez, amely a spontán bal Tawara-szár-blokkal hasonlítható össze, és amely előrehaladott szívelégtelenségben kedvezőtlen hemodinamikai hatású (29), bár egyes szakértők véleménye szerint nem feltétlenül okozza ugyanazt a mechanikai hatást, mint az endogén BTSZB (37). A kiszélesedett QRS az intraventricularis vezetési zavar alapján a kontraktilitás romlásához vezethet (36). Egyidejűleg az isovolumetriás kontrakciós és relaxációs időt, valamint a mitralis insufficientia időtartamát is megnyújtja (36). Szívelégtelenségben szenvedő széles QRS-morfológiájú betegek több mint 90%-a bal Tawara-szár-blokkos morfológiával rendelkezik (29), ezen betegek prognózisa egyes vizsgálatok szerint rosszabb, mint a BTSZB jeleit nem mutató betegeké (1, 12, 21).

Az elmúlt néhány évben az AV-idő optimalizálása mellett az inter-, illetve intraventricularis vezetési zavarok elektromos (például biventricularis) ingerléssel való javítását is célul tűzték ki számos multicentrikus vizsgálatban. A biventricularis ingerlés hatékonyságát vizsgálta szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a PATH-CHF („Pacing Therapies in Congestive Heart Failure"), a MUSTIC („Multisite Stimulation in Cardiomyopathy"), az INSYNC™, a Vigor-CHF™ illetve a Ventak-CHF™ vizsgálat (5, 10). Ezidáig a biventricularis ingerlés hatásai közül főként az akut hemodinamikai és klinikai paraméterek változásainak eredményei állnak rendelkezésünkre. Ide tartozik a praesystolés mitralis insufficientia, valamint a pulmonalis capillaris éknyomás csökkenése (11). Egyes vizsgálatokban a szívindex növekedését és a NYHA funkcionális stádium javulását figyelték meg. A késői hatások között szerepel a NYHA-stádium, az életminőség, a 6 perces járástávolság javulása (16), spiroergometriás vizsgálat során az oxigénfelvétel növekedése és az esetek egy részében a bal kamrai systolés és diastolés átmérő csökkenése (9). A MUSTIC vizsgálat eredményei szerint az atriobiventricularis ingerlés szignifikánsan csökkentette a betegek panaszait, javította a fizikai terhelhetőséget és az életminőséget, és csökkentette a dekompenzált szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát súlyos szívelégtelenségben szenvedő sinusrhytmusos, jelentős intraventricularis vezetési késéssel rendelkező betegeknél, akiknél a pacemakerbeültetésnek nem volt klasszikus indikációja (10).

Valamennyi betegünknél tapasztaltuk mind akutan mind az átlagosan 7,3 hónapos utánkövetés során a NYHA-stádium javulását, valamint a késői hatások között a betegek egy részénél a bal kamra méretének mérsékelt csökkenését.

Az intra- és interventricularis reszinkronizációval, mely a QRS időtartamának lerövidülését eredményezi, a kamrai kontrakciós szinkronitás állítható vissza, a kamrai septum mozgásának szinkronizáció-

ja érhető el. A biventricularis ingerlés krónikus hatása a kamrai remodeling csökkentése lehet. A mi betegcsoportunkban valamennyi esetben megfigyeltük a QRS időtartamának csökkenését biventricularis ingerlésnél, valamint a jellegzetes dyssynchronia megszűnt vagy jelentősen csökkent.

A biventricularis ingerlés lehetséges antiarrhythmiás hatása mind a hemodinamikai állapot javulásával, mind az ingerlés direkt elektrofiziológiai hatásával összefügghet (17). Egy randomizált keresztezett vizsgálatban biventricularis ingerlés mellett szignifikánsan csökkent a 24 órás Holter-felvételen megfigyelt kamrai extrasystolék és salvék száma (38). A kamrai extrasystolék számának csökkentésével a ritmuszavarok beindításában fontos trigger szerepét mérsékelhetjük. A biventricularis ingerlés az elektromechanikus reszinkronizáció mellett hosszú távon a kamrai remodelinget is gátolhatja, az arrhythmogenesis további csökkentését eredményezve.

Az akut hemodinamikai változások értékelésére elfogadott arany standard, mely segítené a különböző ingerlési helyek és optimális AV-idő megválasztását, egyelőre nem ismert (29). Segítséget nyújthat a szívperctérfogat, a dp/dt, az aorta pulzusnyomás (4, 19) és a v-hullám nagyságának meghatározása. Az AV-idő optimalizálására leggyakrabban használt noninvazív eljárás a Doppler-echokardiográfia. Egyes szerzők a végdiastolés térfogat és ejekciós frakció, míg mások a mitrális be- és aorta kiáramlási sebességintegrált és a bal kamrai telődési időt használják (9, 28). A biventricularis ingerlés hatékonysága és a QRS szélességének rövidülése közötti összefüggésről is ellentmondásosak a vélemények (7).

A szívelégtelenség gyakran permanens pitvarfibrillációval szövődik. Néhány adat arról tanúskodik, hogy bal Tawara-szár-blokk és krónikus pitvarfibrilláció esetén a betegek – akiknél így az AV-idő optimalizálása nem lehetséges – hemodinamikai szempontból a kamrai aktiváció reszinkronizálásából is profitálhatnak (14).

Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a malignus kamrai arrhythmiák (VT, VF) miatt bekövetkező hirtelen szívhalál magas incidenciája miatt biventricularis ingerlés és ICD kombinációja különösen hatékony lehet. A lehetséges előnyök az életminőség javulása, a ritmuszavarok számának csökkenése és a mortalitás csökkenése.

Hazánkban elsőként alkalmaztunk hatékonyan biventricularis ingerlést súlyos, krónikus, gyógyszerrefrakter szívelégtelenség kezelésére. Egyértelmű ajánlás a biventricularis pacemakerimplantációra vonatkozólag nagy randomizált, hosszú utánkövetéses, mortalitás végpontú vizsgálatok hiányában jelenleg nem áll rendelkezésre. A meglévő irodalmi adatok alapján a biventricularis ingerléstől a NYHA III-IV. funkcionális osztályba tartozó, megtartott sinusrhythmus mellett egyidejűleg bal Tawara-szár-blokkos morfológiájú széles QRS-sel (>150 ms) rendelkező szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében várható leginkább előnyös hatás (29). Biventricularis pacemaker és ICD kombinációja a fenti kritériumokkal rendelkező betegek esetében akkor alkalmazható, ha az ICD I., illetve IIB osztályú indikációja is fennáll.

Továbbra sem tisztázott azonban az optimális ingerlési hely (lateralis, posterior, anterior), valamint, hogy a biventricularis ingerlés a bal kamrai ingerlésnél hatékonyabb-e (2, 4, 6, 19). A biventricularis ingerlés krónikus pitvarfibrillációban és mérsékelt szívelégtelenségben (NYHA II.) való használatáról sincs egyértelmű állásfoglalás, valamint hosszú távú eredmények sem állnak egyelőre rendelkezésünkre.

A biventricularis ingerléssel kapcsolatos nyitott kérdésekre a jövőben experimentális és randomizált keresztezett klinikai vizsgálatok adhatnak választ.

IRODALOM: 1. *Aaronson, K. D., Schwartz, S., Chen, T. M. és mtsai:* Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation, 1997, *95*, 2660-2667. – 2. *Auricchio, A., Ding, J., Kramer, A. és mtsai:* Acute pacing response of heart failure patients is best at specific left ventricular pacing sites. Circulation, 1998, *98*, 302. – 3. *Auricchio, A., Sommariva, L., Salo, R. W. és mtsai:* Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease with shortened AV delay. Pacing. Clin. Electrophysiol., 1993, *16*, 2034-2043. – 4. *Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M.:* The effect of pacing chamber and atrioventricular dealy on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Circulation, 1999, *99*, 2993-3001. – 5. *Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S.:* The Pacing Therapie for Congestive Heart Failure (PATH CHF) Study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. Am. J. Cardiol., 1999, *83*, 130D-135D. – 6. *Blanc, J. J., Etienne, Y., Gilard, M. és mtsai:* Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. Circulation, 1997, *96*, 3273-3277. – 7. *Bordacher, P., Garrigue, S., Reuter, S. és mtsai:* Importance of QRS duration during multisite ventricular stimulation in heart failure: A hemodynamic noninvasive study using peak endocardial acceleration measurements. Pacing Clin. Electrophys., 2000, *23*, 636. – 8. *Brecker, S. J. D., Xiao, H. B., Sparrow, J. és mtsai:* Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. Lancet, 1992, *340*, 1308-1312. – 9. *Breithardt, O. A., Stellbrink, C., Diem, B.:* Efect of chronic multisite pacing on left ventricular volumes in patients with congestive heart failure. Pacing Clin. Electrophys., 1999, *22*, 732. – 10. *Cazeau, S., Leclercq, C., Lavergne, T.:* Effects of multisite biventricular pacing in patients with haert failure and intraventricular conduction delay. N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 873-880. – 11. *Cazeau, S., Ritter, P., Lazarius, A. és mtsai:* Multisite pacing for end-stage heart failure: Early experience. Pacing Clin. Electrophys., 1996, *19*, 1748-1757. – 12. *Cianfrocca, C., Pelliccia, F., Nigri, A. és mtsai:* Resting and ambulatory predictors of mode of death in dilated cardiomyopathy. J. Electrocardiol., 1992, *25*, 295-303. – 13. *De Maria, R., Gavazzi, A., Recalcati, F. és mtsai:* Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC). Am. J. Cardiol., *72*, 580-585. – 14. *Etienne, Y., Mansourati, J., Gilrd, M. és mtsai:* Evaluation of left ventricular based pacing in patients with conngestive heart failure and atrial fibrillation. Am. J. Cardiol., 1999, *83*, 1138-1140. – 15. *Gold, M. R., Feliciano, Z., Gottlieb, S. S. és mtsai:* Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congetsive heart failure: a randomized study. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, *26*, 967-973. – 16. *Gras, D., Mabo, P., Tang, T. és mtsai:* Multisite pacing as a supplemented treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc.InSync study. Pacing Clin. Electrophys., 1998, *21*, 2249-2255. – 17. *Higgins, S. L., Yong, P., Sheck, D. és mtsai:* Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, *36*, 828-831. – 18. *Ho, K. K., Plinsky, J. L., Kannel, W. B. és mtsai:* The epidemiology of heart failure: The Framingham study. J. Am. Coll. Cardiol., 1993, *22* (*Suppl. A*), 6-13. – 19. *Kass, D. A., Chen, C. H., Curry, C. és mtsai:* Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation, 1999, *99*, 1567-1573. – 20. *Kawaguchi, A. T., Bergsland, J., Ishibashi-Ueda, H. és mtsai:* Partial left ventriculectomy in patients with dilated left ventricle. J. Card. Surg., 1998, *13*, 335-342. – 21. *Kelly, T. L., Cre-*

mo, R., Nielsen, C. és mtsai: Prediction of outcome in late-stage cardiomyopathy. Am. Heart J., 1990, *119,* 1111-1121. – 22. *Kober, L., Torp Pederson, C., Carlse, J. E. és mtsai:* A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with severe left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1995, *333,* 1670-1676. – 23. *Lamp, B., Hammel, D., Kerber, S. és mtsai:* Multisite pacing in severe heart failure – how many patients are eligible? Pacing. Clin. Electrophysiol., 1998, *21,* 376. – 24. *Linde, C., Gadler, F., Edner, M. és mtsai:* Results of atrioventricular syncchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. Am. J. Cardiol., 1995, *75,* 919-923. – 25. *Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moye, L. A. és mtsai:* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – results of the survival and ventricular enlargement study. N. Engl. J. Med., 1992, *327,* 669-677. – 26. *Saxon, L. A., Boehmer, J. P., Hummel, J. és mtsai:* Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. Am. J. Cardiol., 1999, *83,* 120D-123D. – 27. *Shinbane, J. S., Chu, E., DeMarco, T. és mtsai:* Evaluation of acute dual-chamber pacing with a range of atrioventricular delays on cardiac performance in refractory heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *30,* 1295-1300. – 28. *Stellbrink, C., Auricchio, A., Diem, B. és mtsai:* Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. Am. J. Cardiol., 1999, *83,* 143D-150D. – 29. *Stellbrink, C., Breithardt, A., Hanrath, P.:* Biventrikulare Stimulation bei Herzinsuffizienz. Internist, 2000, *41,* 261-268.– 30. *Stellbrink, C., Breithardt, O. A., Diem, B. és mtsai:* Effects of Multisite Pacing with Different AV Dealys on Diastolic and Systolic Function in Congestive Heart Failure. Pacing Clin. Electrophys., *22,* 829. – 31. *The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators:* Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet, 1993, *2,* 821-827. – 32. *The CIBIS II Study Group:* The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet, 1999, *353,* 9-13. – 33. *The CONSENSUS Trial Study Group:* Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N. Engl. J. Med., 1987, *316,* 1429-1435. – 34. *The MERIT-HF Study Group:* Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 1999, *353,* 2001-2007. – 35. *The SOLVD Investigators:* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N. Engl. J. Med., 1991, *325,* 293-302. – 36. *Xiao, H. B., Brecker S. J. D., Gibson, D. G.:* Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. Br. Heart J., 1992, *68,* 403-407. – 37. *Varna, C., Camm, A. J.:* Pacing for heart failure. Lancet, 2001, *357,* 1277-1283. – 38. *Walker, S., Levy, T., Rex, S. és mtsai:* Does biventricular pacing decrease ventricular arrhythmogenesis? Eur. Heart J., 2000, *21,* P1124.

(Merkely Béla dr., *Budapest,* Városmajor u. 68. 1122)

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

Santayana



Ketoprofen tartalmú gél használatát követően kialakult kontakt ekzema

Preisz Klaudia dr.[1], Temesvári Erzsébet dr.[2], Podányi Beáta dr.[2], Soós Gyöngyvér dr.[3], Kárpáti Sarolta dr.[1] és Horváth Attila dr.[1,2]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: Horváth Attila dr.)[1]
Országos Bőr-és Nemikórtani Intézet, Budapest (igazgató: Horváth Attila dr.)[2]
Szegedi Tudományegyetem, Szeged, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet (igazgató: Soós Gyöngyvér dr.)[3]

A szerzők az elmúlt egy év során intézetükben észlelt öt beteg esetét ismertetik, akiknél a nem szteroid gyulladásgátlók csoportjába tartozó ketoprofen hatóanyagú gél használatát követően súlyos, generalizált kontakt, illetve fotokontakt ekzemás tünetek alakultak ki. A szenzibilizáció és reexpozíció, valamint a pontos diagnózis felállításának lehetőségeit saját tapasztalataik és az irodalmi adatok alapján ismertetik.

Kulcsszavak: ketoprofen, benzofenon, kontakt dermatitis, fotokontakt dermatitis

Contact dermatitis due to topically applied ketoprofen. Authors present 5 cases of generalized contact and photocontact dermatitis due to topically applied ketoprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug. They investigated the sensitisation and photosensitisation to the drug and also the possible cross-reactivity.

Key words: ketoprofen, benzophenone, contact dermatitis, photocontact dermatitis

A nem-szteroid gyulladásgátlók lokális használatának elterjedése óta igen gyakori a kontakt, és még inkább a fotokontakt dermatitis kialakulása (9, 11, 12). Leggyakrabban a propionsav-derivátumok (benoxaprofen, carprofen, ketoprofen, tiaprofénsav, naproxen) okoznak fényérzékenységi reakciót (1, 7, 8, 9, 12, 18).

A Fastum® gél hatóanyaga a ketoprofen egy arilpropionsav-származék, mely fény hatására benzofenonvegyületekre (benzophenon-3) bomlik (6, 20). Lokális ketoprofen (1%) készítmény 1972-ben került először forgalomba Olaszországban, azóta világszerte széles körben használják helyi és szisztémás formában egyaránt (19). Ezzel párhuzamosan egyre szaporodik a ketoprofen lokális használatát követően kialakult kontakt és fotokontakt dermatitisről beszámoló esettanulmányok száma (3, 4, 5, 13, 14, 17).

Esetismertetések

1. A 24 éves nőbeteg anamnézisében 2000 júliusában bal oldali részleges külbokaszalag-szakadás szerepel. A bokaszalag-szakadás miatt bal lábát begipszelték, a gipszlevételt követően a bal bokatáját és a lábhát területét ketoprofen tartalmú géllel kente 6 héten keresztül, naponta 2 alkalommal. A kezelt terület – nyár lévén – folyamatos fényexpozíciónak volt kitéve. Felvételét megelőzően 4 nappal észlelte a bal lábfejen viszkető bullosus tünetek megjelenését, ekkor a gél használatát abbahagyta. Tünetei 2 nappal ezután a jobb lábfejen, lábszáron, combokon, majd a kézfejeken szóródtak.

Felvételekor a legsúlyosabb tüneteket a bal lábháton és bokatájon láttuk: éles határú, élénk erythemás, nedvedző plakkot és számos serosus bennékű bullát *(1. ábra)*. A jobb lábháton, bokatájon, lábszáron hasonló, kevésbé súlyos bőrtüneteket figyeltünk meg. Szisztémás antihisztamin- és lokális szteroidkezelés mellett a bőrtünetek romlottak, tovább szóródtak, ezért szisztémás szteroidkezelést vezettünk be (40 mg prednisolon/die). A bőrtünetek regrediáltak, majd a szteroid lassú leépítésekor a bal bokatájon néhány recidív jelenséget észleltünk, melyek az ezt követően alkalmazott lokális szteroidkezelésre gyógyultak.



1. ábra: Éles szélű, gyulladt, nedvedző ekzémás plakkok a lábszárakon

2. A 39 éves nőbeteg reumás panaszok miatt a jobb térdét ketoprofen tartalmú géllel kezelte. 7 napos használat és fényexpozíció után jelentek meg a bullosus bőrtünetek a térden, melyek később szóródtak *(2. ábra)*. Bőrtünetei 30 mg/die prednisolon adását követően visszafejlődtek, azonban a szteroid leépítésekor a már gyógyult területen belül recidíva lépett fel. A szteroid dózisát megemelve a bőrtünetek regrediáltak, a kezelés fokozatos elhagyásakor újabb recidíva nem alakult ki.



2. ábra: Bullosus dermatitis a térden

3. Az 55 éves nőbeteg anamnézisében congenitalis csípőficam szerepel. Észlelésünkkor csípőprotézis-műtét előtt állt, és ízületi panaszait kezelte ketoprofen tartalmú géllel a bal bokatájon. Bőrtünetei a kezelés 7. napján jelentek meg a kezelt területen *(3. ábra)*, majd szóródtak a combokon *(4. ábra)*. Anamnézisében fényexpozíció is szerepel, rendszeresen szoláriumozott. Bőre 30 mg/die dózisú szteroid kezelés mellett tünetmentessé vált, és a szteroid lassú, fokozatos leépítése során recidíva nem lépett fel.



3. ábra: Urticariform, erythemás plakkok a bokatájon



4. ábra: Kontakt ekzema szóródó tünetei a combon

4. A 24 éves férfi beteg bal oldali bokaficam tüneteinek enyhítésére használt ketoprofen tartalmú gélt 3 héten keresztül. A bal külboka és lábhát területén gravis oedema, erythema és bullák jelentek meg, bőrtünetei nem generalizálódtak. Fényexpozíció az anamnézisben nem szerepelt, 30 mg/die Prednisolon adása mellett tünetmentessé vált, recidíva nem alakult ki.

5. A 28 éves férfi beteg bal térdének sérülése miatt alkalmazott ketoprofen tartalmú gélt az érintett területre. A kezelés 10. napján szóródó akut ekzema tünetei jelentkeztek. Fényexpozíció (szoláriumhasználat) szerepel az anamnézisben. Lokális szteroidkezelés mellett bőrtünetei viszafejlődtek, recidíva nem lépett fel.

A betegek anamnézisét és klinikai adatait az *1. táblázatban* foglaltuk össze. Betegeink közül az 1. és 2. számú beteg epicutan tesztelését végeztük el gyógyszer- és tünetmentes állapotban az ún. „magyar sor" [neomycin sulfat, benzocain, jod-chlor-oxychinolin, paraben mix, lanolin, chlorquinadol, chloramphenicol, phenylbutazon, kalium dichromat, nickel (II)-sulfat, cobalt-chlorid, TMTD (tetramethil-thiuramdisulfid), mercaptobenzthiazol (MBT), colofonium, kőszénkátrány, perubalzsam, terpentin, p-phenylendiamin (PPD), higany(II)-amidochloratum, formalin, isopropyl-p-phenylendiamin (IPPD), propylenglycol, thiomersal, quaternium 15, khaton CG, resorcin, propolis, p-tert.-butyl-phenol-formaldehyd-resin, fragrance mix, $HgCl_2$], valamint benzoesav, fahéjolaj, primin és sesquiterpen lacton és az úgynevezett illatsor (fahéjalkohol, fahéjaldehyd, hydroxycitronellal, gerániumolaj, isoeugenol, oak moss, sorbitan sesquioleate) összetevő allergénjeivel.

1. táblázat: A betegek anamnesztikus adatai

Beteg sorszáma	Életkor (év)	Nem	Atópia	Fényprovokáció	Tünetek generalizálódása	Alkalmazási idő	Recidíva
1.	24	nő	–	+	+	6 hét	+
2.	39	nő	–	+	+	3 hét	+
3.	55	nő	–	+	+	7 nap	–
4.	24	ffi	–	–	–	3 hét	–
5.	28	ffi	–	+	+	10 nap	–

Epicutan tesztelést végeztünk továbbá a Fastum gél készítménnyel, valamint a ketoprofen 5 és 2,5%, benzofenon 5 és 2,5%, ibuprofen 5 és 2,5%, tiaprofen 5 és 2,5%-os (vaselinum albumban) anyagokkal. Ezen további allergének photopatch tesztelésére is sor került. A vizsgálatok metodikája és értékelése a nemzetközi standard szerint történt (2, 21).

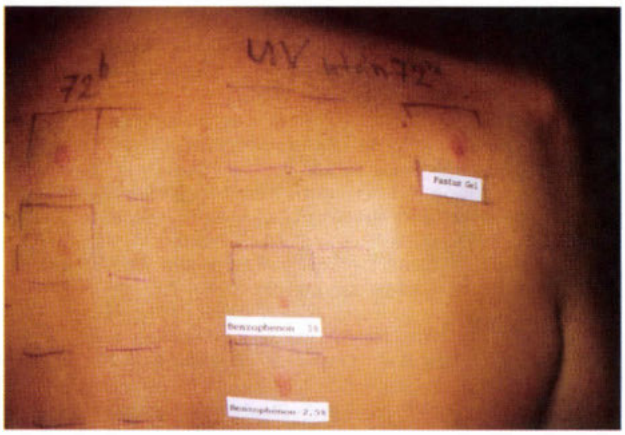
Allergológiai vizsgálat eredménye

Az epicutan tesztelések eredményeként *(2. táblázat)* az 1. számú betegünknél a környezeti kontakt allergének közül phenylbutazon, kőszénkátrány, fragrance mix, utóbbi allergénjei közül fahéjalkohol és „oak moss" (tölgymoha) kontakt szenzibilizációt igazoltunk. A Fastum gél, a benzofenon 5 és 2,5% tesztelése szintén ekzemás reakciót provokált, melyek erősségét az UVA hatás fokozta *(5. ábra)*. Ibuprofen és tiaprofen allergének vizsgálatakor kontakt

szenzibilizációt nem igazoltunk UVA-besugárzás hatására sem.

2. táblázat: Epicutan próbák eredménye (1. beteg)

Vizsgálati anyag		Értékelés 24 h	48 h	72 h
Magyar sor	phenylbutason	++	+++	+++
	kőszénkátrány	++	++	+++
	fragrance mix	++	+++	+++
Fragrance sor	fahéjalkohol	++	+++	+++
	oak moss	-	++	++
Fastum gél		++	++	+++
Fastum gél	+ UVA	+++	+++	+++
Benzofenon 5%		++	++	++
Benzofenon 2,5%		+	+	++
Benzofenon 5%	+ UVA	++	++	+++
Benzofenon 2,5%	+ UVA	++	++	+++



5. ábra: Epicutan próba eredménye (1. számú beteg): benzofenon 5 és 2,5 %, és a Fastum gél fotopatch teszt 72 órás bőrreakciója

A 2. számú betegünk epicutan tesztelése *(3. táblázat)* colofonium, kőszénkátrány és fragrance mix, utóbbi allergénjei közül fahéjalkohol és fahéjaldehyd kontakt szenzibilizációt igazolt. A Fastum gél, a benzofenon 5 és 2,5% tesztelése szintén kontakt érzékenységet bizonyított, az UVA-val besugárzott területeken a bőrreakció intenzitásának növekedésével. Ibuprofen és tiaprofen szenzibilizációra utaló reakciót nem észleltünk UVA provokációt követően sem.

3. táblázat: Epicutan próbák eredménye (2. beteg)

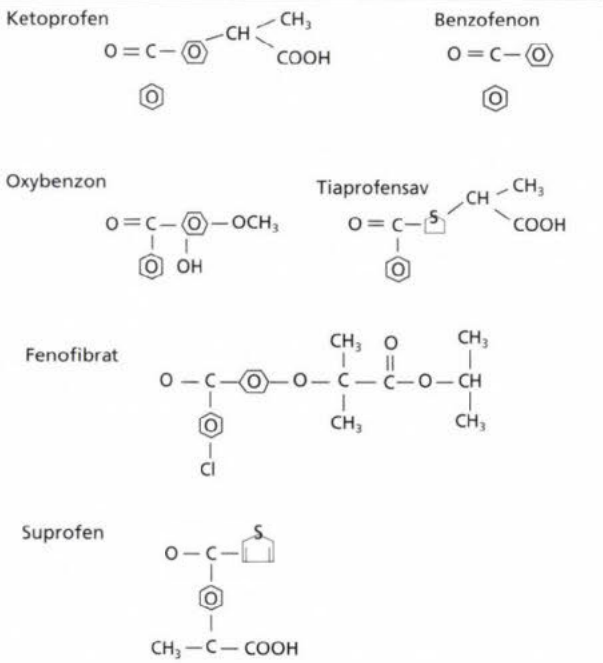
Vizsgálati anyag		Értékelés 24 h	48 h	72 h
Magyar sor	colofonium	–	–	++
	kőszénkátrány	–	–	++
	fragrance mix	+	++	+++
Fragrance sor	fahéjaldehid	+	++	+++
	fahéjalkohol	–	–	+++
Fastum gél		–	–	++
Fastum gél	+ UVA	–	–	+++
Benzofenon 5%		–	–	++
Benzofenon 2,5%		–	–	++
Benzofenon 5%	+ UVA	–	–	+++
Benzofenon 2,5%	+ UVA	–	–	+++

Megbeszélés

A Fastum gél hatóanyaga a nem-szteroid gyulladásgátlók csoportjába tartozó ketoprofen (propionsav derivátum), mely fény hatására benzofenonvegyületekre bomlik (11). A benzofenont széles körben használják a kozmetikai iparban fényvédőként és konzerválószerként (hajlakkok, hajfestékek, parfümök, samponok) (10). A benzofenonszármazékok urticariát, késői típusú ekzemás reakciót és fotoallergiát egyaránt okozhatnak (9, 11).

A lokális ketoprofen készítmények 1972-es forgalomba kerülése óta számos kontakt és fotokontakt dermatitisről beszámoló közlemény jelent meg (1, 4, 5, 7, 11, 13, 14, 19). Irodalmi adatok szerint a betegek nagy része fiatal (30–40 év), általában sportsérülésekre használja a készítményt. A tünetek megjelenéséig átlagosan eltelt idő 7 nap. Az esetek 40%-ában a bőrtünetek súlyosak, generalizálódnak, a betegek kb. 10%-a hospitalizációt igényel. Egyes vizsgálók szerint az esetek egyharmadában mutatható ki fényexpozíció (5), más adatok szerint szinte minden esetben (3, 4). További hajlamosító tényező az occlusiv kötés használata (5).

A ketoprofen keresztreakciót adhat egyéb propionsavderivátumokkal (tiaprofénsav, suprofen, fenofibrate), a keresztreakcióért feltehetően a benzoilcsoport jelenléte felelős *(6. ábra)* (3, 16, 19).



6. ábra: Keresztreakciót adó gyógyszermolekulák szerkezete

Vizsgálatok szerint a ketoprofen nem csak az alkalmazás ideje alatt, hanem azt követően még 1–2 hónapig kimutatható a bőrből (19). Ez adhat magyarázatot a tünetek elhúzódó lefolyására és a szteroidkezelés leépítésekor észlelt recidívák kialakulására. A fényvédelemről a használatot követően még 2–3

hónapig gondoskodni kell. A kémiai fényvédők helyett ajánlatosabb reflexiós (titán-dioxid) tartalmú készítményt használni, mert az UVB filterek egy jelentős csoportja benzofenonszármazékot tartalmaz.

A photopatch teszt irodalmi adatok szerint mindig erősebb pozitív reakciót ad, mint a ketoprofennel végzett standard patch teszt (5).

Vizsgált betegeinknél a gél hatóanyagával, a ketoprofennel végzett epicutan tesztelés negatív eredményt adott, a ketoprofen lebontási terméke, a benzofenon azonban mindkét vizsgált koncentrációban pozitív volt a standard és photopatch próbáknál egyaránt. A photopatch tesztek során a bőrreakció erősebben jelentkezett.

A teljes Fastum géllel történő tesztelés szintén pozitív eredményű volt, fényexpozícióval és anélkül is. Mindkét betegnél ezen túlmenően balzsam- és illatanyag-érzékenységet is igazoltunk. Utóbbi pozitivitásokat magyarázhatja, hogy a Fastum gél a ketoprofen mellett levendulaolajat, valamint rózsaillatot tartalmaz (törzskönyvi dokumentáció). Így az igazolt balzsam- és illatanyag-érzékenységet a Fastum gél fedő illatként alkalmazott levendulaolaj és rózsaolaj terpéntartalmával hozhatjuk összefüggésbe.

A Fastum gél para-hydroxy-benzoesav konzerválószerére szenzibilizációs reakciót nem tapasztaltunk. A hatóanyaggal szembeni szenzibilizációt bizonyítja a ketoprofen lebontási termékével, a benzofenonnal mindkét koncentrációban (5 és 2,5%) észlelt pozitív reakció. Az UVA provokatív hatását a photopatch reakciók erősebb megjelenése igazolta, amit magyaráz az az ismert tény, hogy a benzofenonnak az UVA-tartományban van az absorptiós maximuma.

A lokális nem-szteroid gyulladásgátlók széleskörű, szinte mindennapos használata a súlyos kontakt, illetve fotokontakt dermatitis kialakulása mellett növelheti a szisztémás nem-szteroid gyulladásgátlók szedése során kialakuló allergiás reakciók rizikóját is. Ezért ezen kenőcsöket, géleket csak igen indokolt esetben javasolt alkalmazni, és a betegeket részletesen fel kell világosítani az esetleges szövődmények lehetőségéről, melyek között a fotoszenzibilizáció nem közismert. A szoláriumhasználat általános elterjedése a fényexpozícióra szezonon túl is lehetőséget teremt.

IRODALOM: 1. *Aloman, A.:* Ketopofen photodermatitis. Contact Dermatitis, 1985, *12,* 112-113. – 2. *Andersen, K. E., Burrows, D., White, I. R.:* Allergens from the standard series. In Contact dermatitis. Szerk.: Rychroft, R. J. G., Menné T., Frosch, P. J. és mtsa. Springer-Verlag, Heidelberb, New York, 1992, 415-456. old. – 3. *Bagheri, H., Lhiaubet, V., Montastruc, J. L. és mtsa:* Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. Drug Saf., 2000, *22,* 339-349. – 4. *Bastien, M., Milpied-Homsi, B., Baudot, S. és mtsai:* Ketoprofen induced contact photosensitivity disorders: 5 cases. Ann. Dermatol. Venereol., 1997, *124,* 523-526. – 5. *Baudot, S., Milpied, B., Larousse, C.:* Cutaneous side effects of ketoprofen gel: results of a study based on 337 cases. Therapie, 1998, *53,* 137-144. – 6. *Bosca, F., Miranda, M. A., Carganico, G. és mtsa:* Photochemical and photobiological properties of ketoprofen associated with the benzophenone chromophore. Photochemistry and Photobiology, 1994, *60,* 96-101. – 7. *Cusano, F., Capozzi, M.:* Photocontact dermatitis from ketoprofen with cross-reactivity to ibuproxam. Contact Dermatitis, 1992, *27,* 50-51. – 8. *Diffey, B. L., Daymond, T. J., Fairgreaves, H.:* Phototoxic reactions to piroxicam, naproxen and tiaprofenic acid. Br. J. Rheumatol., 1983, *22,* 239-242. – 9. *Ferguson, J., Addo, H. A., McGill, P. E. és mtsai:* A study of benoxaprofen-induced photosensitivity. Br. J. Dermatol., 1982, *107,* 429-442. – 10. *Fischer, A. A.:* Contact Dermatitis. Lea Febinger, Philadelphia, 1986, 244-245. old. – 11. *Horn, H. M., Humphreys, F., Aldridge, D.:* Contact dermatitis and prolonged photosensitivity induced by ketoprofen and associated with sensitivity to benzophenone-3. Contact Dermatitis, 1998, *38,* 353-354. – 12. *Kochevar, I.:* Phototoxicity of nonsteroidal inflammatory drugs. Coincidence or specific machanism. Arch. Dermatol., 1989, *125,* 824-826. – 13. *Le Coz, C. J., Bottlaender, A., Scrivener, J. N. és mtsai:* Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. Contact Dermatitis, 1998, *38,* 245-252. – 14. *Mozanica, N., Pigatto, P. D.:* Contact and photocontact allergy to ketoprofen. Clinical and experimental study. Contact Dermatitis, 1990, *23,* 336-340. – 15. *Myra, O. B.:* Cosmetic Industry. Newer cosmetic ingredients - new patch testing problems? Am. J. Contact Dermatitis, 1998, *9,* 130-135. – 16. *Neumann, R. A., Knobler, R. M., Lindemayr, H.:* Tiaprofenic acid induced photosensitivity. Contact Dermatitis 1989, *20,* 270-273. – 17. *Offidani, A., Cellini, A., Amerio, P. és mtsai:* A case of persistent light reaction phenomenon to ketoprofen? Eur. J. Dermatol., 2000, *10,* 153-154. – 18. *Serrano, G., Fortea, J. M., Latas, J. M. és mtsai:* Photosensitivity induced by fibric acid derivates and its relation to photocontact dermatitis to ketoprofen. JAAD, 1992, *27,* 204-208. – 19. *Sugiura, M., Hayakawa, R., Kato, Y. és mtsai:* 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. Contact Dermatitis, 2000, *43,* 16-19. – 20. *Szczurko, C., Dompmartin, A., Michel, M. és mtsai:* Photocontact allergy to oxybenzone:10 years of experience. Photoderm., Photoimmun. Photomed., 1994, *10,* 144-147. – 21. *Temesvári E.:* In vivo allergológiai vizsgálatok. In Klinikai immunológia Szerk.: Petrányi Győző és mtsai. Medicina, Budapest, 2000, 904-909. old.

(Preisz Klaudia dr., *Budapest,* Mária u. 41. 1085)

Badacsonytördemicen 800 fős *háziorvosi körzet praxisjoga eladó!*

Jól áttekinthető, 7 éve számítógépes adatfeldolgozású körzet.
Egyelőre közalkalmazotti, később vállalkozási formában is ellátható.
Hétköznap fél öttől és hétvégén is központi ügyeleti ellátás van.

Érd.: 06-30-9-019-869-es telefonon *dr. Scheller Györgynél.*
06-87-422-036-os telefonon Kovács Lászlóné polgármesternél.

A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában

Kocsis Enikő[1], Forgács Attila dr.[2] és Márton Sándor[3]

Derecske Városi Jóléti Szolgálat Alapítvány[1]
Budapesti Gazdasági Főiskola, Külkereskedelmi Főiskolai Kar, Kommunikáció tanszék (tanszékvezető: Forgács Attila dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Politikatudományi és Szociológiai Intézet, Szociológiai Tanszék (intézetvezető: Béres Csaba dr.)[3]

A szerzők 91, a terhesség 2–3. trimeszterében járó primipara szoptatásra vonatkozó ismereteit és hiedelmeit vizsgálták kérdőíves eljárással. A kérdőív 60 helyes és téves állítást tartalmazott, melyekkel való egyetértés mértékét 5 fokú Likert-skálán jelölték be a vizsgált személyek. A szoptatást a 6. hónap előtt abbahagyó és a továbbszoptató nők között szignifikáns különbség mutatható ki az alábbi tételek megítélésében: 1. A túl hosszú ideig szoptatott baba később nehezen szakad el anyjától, kevésbé lesz önálló. 2. Az üvegből való táplálás során ugyanolyan kapcsolat alakítható ki a gyermekkel, mint a szoptatás alatt. 3. Meg kell akadályozni, hogy a baba szoptatás során elszenderedjen, apró csípésekkel kell továbbra is aktívvá tenni. 4. Ha a szoptatás során a csecsemő elalszik, rossz szopóvá válik. 5. Az éjszakai sírásról könnyen leszoktatható a baba, ha nem szokja meg, hogy ilyenkor mindig felveszik. 6. A szoptatás során kialakuló intim kapcsolatból az apa ki van zárva. Ezen téves hiedelmek korrigálása a szoptatás hosszát növelheti.

Kulcsszavak: szülészeti pszichoszomatika, szoptatás, hiedelmek

The role of knowledge of breast-feeding and baby welfare in the selection of the nutritional method. Attitudes and believes towards primipara breast-feeding in the 2nd and 3rd trimesters were examined with a questionnaire survey in 91 cases. The questionnaire included 60 true and false statements about breast-feeding which were placed on a 5-grade Likert scale by the respondents based on to what extent they agreed with the particular statement. Significant differences could be detected in the evaluation of statements between women who stopped breast-feeding before the 6th month and those who did not, according to the appraisal of the next items: 1. If a baby is breast-fed too long it will find it difficult later to detach from its mother and will be less independent. 2. The same kind of relationship can be created with the baby during feeding it from a feeding bottle as during breast-feeding. 3. The baby has to be prevented from falling asleep during breast-feeding and has to be made active again with gentle pinches. 4. If the baby falls asleep during breast-feeding, it will suckle poorly. 5. The baby can be easily made give up crying at night, if it does not get used to being taken into its mother's arms. 6. The father is excluded from the intimate relationship formed during breast-feeding. The correction of these false beliefs can extend the time of breast-feeding.

Key words: psychosomatic obstetrics, breastfeeding, believes

A szoptatás kérdése évek óta fontos helyet foglal el az egészségügyben. Bebizonyosodott, hogy a szoptatás a csecsemő táplálásának legmegfelelőbb formája, ezen túlmenően pedig az anya-gyermek interakció fontos része. Az anyatej előnyei ismertek, ennek ellenére az anyák jelentős része egyéb táplálási formákat részesít előnyben. Többféle ok állhat a jelenség háttérében. A témával kapcsolatosan megjelent hazai közlemények zöme csupán elvi-elméleti áttekintést tartalmaz, empirikus hazai kutatásokról csak ritkán olvashatunk.

A terhesség időszaka fordulópont mind a leendő édesanya, mind pedig a család életében. Számos testi és pszichés változáson esik át a kismama, mire ténylegesen képes lesz arra, hogy alkalmazkodjon az anyaszerep követelményeihez (2, 9, 10, 16). Ezen szerep egyik leglényegesebb összetevője a szoptatás. A szoptatás megítélését ugyanakkor jelentősen befolyásolja, hogy az adott kultúra értékrendszerében milyen helyet foglal el, mennyire tekintik az elvárható anyai magatartás részének (5, 7, 11, 12, 14, 19). A kulturális hagyományokon túl számos tényezőt azonosítottak, melyek befolyásolják, hogy az anya hogyan kívánja táplálni gyermekét, illetve mennyi ideig szeretne szoptatni. A meghatározó tényezők között kiemelik a társas támoga-

tás (3, 8, 15, 17, 18), az életkor, a műveltségi szint, a szülők szociális-gazdasági státusának jelentőségét (1, 13). A szoptatási szokások hazánkban is komoly változásokon mentek keresztül (4, 12). A nők jelentős hányada nem szoptat megfelelő ideig. Számos korábbi hiedelem, babona, szokás, téves hagyomány „maradványa" nehezíti az anyamellből való táplálás sikerességét.

A vizsgálat célja azon hiedelmek feltárása volt, melyek manapság is a köztudatban vannak, illetve melyek elfogadása vagy elutasítása a leginkább megjósolhatja a szoptatás tényleges időtartamát.

Hipotézisünk szerint szignifikáns különbség mutatható ki bizonyos szoptatással, gyermekgondozással kapcsolatos előzetes ismeretek tekintetében, a szoptatást a gyermek hathónapos kora előtt abbahagyó, illetve folytató édesanyák között.

Elővizsgálat

A kutatás 1998-ban egy elővizsgálattal kezdődött, melyet 20 első gyermekét váró kismama körében végeztünk el. Célunk a kismamák körében manapság is előforduló hiedelemrendszer feltárása volt. Az interjúk során kiderült, hogy az első gyermeket váró nők sok esetben nem gondolkodnak el igazán a rájuk váró kihívásokon. A terhesség korától függetlenül távolinak tartják ezen események bekövetkezését. Vannak bizonyos előzetes ismereteik, melyek helyességéről nem, vagy csak kis mértékben vannak meggyőződve, feltételezéseik pedig többnyire nélkülözik az elméleti alapot.

Gyakran régi kiadású – mára elavult – családról családra „öröklődő", szülésről, gyermekgondozásról szóló kiadványokra hivatkoznak. Ezen könyvek gyakran elsőbbséget élveznek a frissebbekkel szemben. Könnyebben elérhetőek, és régen is „jól bevált", praktikus tanácsokkal látják el a bizonytalan, első gyermeküket váró szülőket. Az elővizsgálat alapján egyértelművé vált, hogy igen nagy számban élnek még olyan elképzelések az első gyermeküket váró nők körében, melyek helytelensége nyilvánvaló.

Mivel ilyen jellegű vizsgálat eddig még nem történt, ezért nem állt rendelkezésünkre használható kérdőív. A szükséges kérdőívet az előinterjúk, illetve a kismamakönyvekből nyert információk alapján állítottuk össze.

Fontos megjegyeznünk, hogy a kérdőívben nem csupán az összegyűjtött helytelen állításokat soroltuk fel, hanem azokat a helyes tényeket is, melyek kevésbé ismertek, de „népszerűsítésük" elengedhetetlenül szükséges volna. Ezek közbeszúrásának további funkciója közé tartozott, hogy amennyiben a kérdőív csak helytelen állításokat tartalmazna, az könnyen felismerhető lett volna, így kizárhattuk, hogy a vizsgálati személy „rutinszerűen" töltse ki azt. Igyekeztünk ügyelni arra, hogy az állítások minél egyszerűbb megfogalmazásban, minél rövidebb formában szerepeljenek, kizárva ezzel az állítás meg nem értéséből, illetve abból adódó hibalehetőséget, hogy a vizsgálati személy az állítás egyik részével egyetért, a másikkal viszont nem.

Ennek megfelelően a Szoptatással Kapcsolatos Ismeretek kérdőív 60 tételből áll. A felsorakoztatott állítások mellett a vizsgálati személyeknek 5 fokú Likert-skálán nyílik lehetőségük arra, hogy az állításokkal való egyetértésüket, illetve egyet nem értésüket a megfelelő szám bekarikázásával jelezzék. A számok jelentése a következő:

1. egyáltalán nem igaz,
2. többnyire nem igaz,
3. részben igaz, részben nem,
4. többnyire igaz,
5. teljesen igaz.

A kérdőív tételei:

1. Az üvegből való táplálás higiénikusabb, kisebb az esetleges fertőzés esélye.
2. A modern tápszerek hátrányai eltörpülnek pozitív tulajdonságaik mellett.
3. Az újszülött szoptatását mindig azonos időpontban és azonos ideig kell végezni, hozzászoktatva őt ezzel a rendszerességhez.
4. Az újszülöttet születése után 10–16 órával elég megszoptatni, mert ekkor a méhen belüli életből még el van látva elegendő táplálékkal.
5. Az anyatej tartalmazza mindazt a vitamint, tápanyagot, amire a babának szüksége lehet.
6. Az újszülöttet a nap folyamán 3–4 óránként kell szoptatni, aminek betartásától nem ajánlatos eltérni.
7. A szoptatás alapvetően fontos a jó anya-gyerek kapcsolat kialakulása szempontjából.
8. Az éjszakai szoptatáshoz könnyen hozzászokik a csecsemő.
9. A túl hosszú ideig szoptatott baba később nehezen szakad el anyjától, kevésbé lesz önálló.
10. Az előtejet nem adhatjuk a csecsemőnek, mert az káros.
11. A baba minden apró igényének kielégítése elkényeztetette, követelőzővé teszi a csecsemőt.
12. Szoptatás során ügyelni kell arra, hogy a csecsemő ne aludjon el.
13. Az üvegből való táplálás során ugyanolyan kapcsolat alakítható ki a gyermekkel, mint a szoptatás alatt.
14. Éjszaka nem kell szoptatni, elég ha teáztatjuk a babát.
15. Az anyatejet jól pótolhatják a tápszerek.
16. Meg kell akadályozni azt, hogy a baba szoptatás során elszenderedjen, apró csípésekkel kell továbbra is aktívvá tenni.
17. Az anya érzelmi állapota nem befolyásolja a szoptatás sikerességét.
18. Az üvegből való táplálásnak nincsenek hátrányai.
19. A cumiztatás megnyugtatja a gyermeket.
20. Az üvegből való táplálás egyik előnye, hogy ennek segítségével könnyebben figyelemmel kísérhető, hogy mennyit evett a baba.
21. Az éjszakai sírásról könnyen leszoktatható a baba, ha nem szokja meg azt, hogy ilyenkor mindig felveszik.
22. A szoptatás során kialakuló intim kapcsolatból az apa ki van zárva.
23. A szoptatás és a cumisüvegből való táplálás között nincs különbség, amennyiben az üvegből is anyatejet kap a baba.
24. Nem szabad a csecsemőt minden alkalommal felvenni, ha sír.
25. Ha szoptatás során a csecsemő elalszik, rossz szopóvá válik.
26. A fáradtság, betegség az anyatej mennyiségét csökkenti.
27. A szoptatást alkalmanként csak az egyik emlőből szabad végezni.
28. Az anyatejjel való szoptatás mellett nagyon fontos a teáztatás, ami megakadályozza a csecsemő kiszáradását.
29. Az üvegből való táplálással biztosíthatjuk, hogy az apa és a gyermek között is kialakuljon a harmonikus kapcsolat.
30. Az anya táplálkozása befolyásolja a termelődő tej mennyiségét.

31. A manapság forgalmazott tápszereknek csak előnyei vannak.
32. A termelődő tej mennyisége függ a mell nagyságától.
33. A teáztatás megakadályozza a csecsemő kiszáradását.
34. Az üvegből való táplálás kényelmesebb.
35. Ha az emlőbimbó befelé fordult, eleve lehetetlenné válik a szoptatás.
36. A szoptatás gyakran fájdalommal jár.
37. A szoptató nő hamarabb leadja súlyfeleslegét és visszanyeri eredeti súlyát.
38. Az üvegből táplálás kevésbé intim, társaságban is könnyen kivitelezhető.
39. Szoptatás előtt az emlőbimbót alkohollal kell fertőtleníteni.
40. Az anyatej zsírossága miatt minden esetben szükséges valamilyen táplálékkiegészítőt adni (például tea).
41. A szoptatás minden esetben a mell alakjának megváltozásával jár.
42. A napjainkban forgalmazott tápszerek minden fontos tápanyagot tartalmaznak, ami az újszülött számára nélkülözhetetlen.
43. Hat hónapos koron túl a csak anyatejjel történő táplálás már nem egészséges, mert nem fedezi a gyermek minden szükségletét.
44. A tápszerrel táplált babák gyorsabban fejlődnek.
45. A nők döntő többsége a kevés tejtermelődés miatt hagyja abba a szoptatást.
46. A szoptatással járó fájdalom enyhíthető a szoptatás időleges felfüggesztésével.
47. Úgy gondolom, hogy férjem/élettársam valószínűleg támogatná, ha szoptatnám gyermekünket.
48. A tej kifejésével fokozódik a tejelválasztás.
49. A szoptatás fájdalmát gyakran az emlőbimbó kirepedése okozza.
50. A tápszerrel táplált babák nyugodtabbak.
51. Az alkalmanként üvegből adott táplálékkiegészítők (például tea) nem rontják a csecsemő szopási kedvét.
52. Az emlőbimbó kirepedése megakadályozható annak edzésével, dörzsölésével, amitől ellenállóbb lesz.
53. A korai anya-gyermek kapcsolat hiányosságai a későbbiekben teljes mértékben ellensúlyozhatóak.
54. Mivel az üvegből való táplálás nem jár fájdalommal, ezért az anya sokkal felszabadultabban képes kapcsolatba lépni gyermekével.
55. A szoptatást követően ki kell fejni a mellből a maradék tejet.
56. A szoptatás a legtöbb esetben rossz irányba változtatja meg a mell alakját, petyhüdtté teszi, a mell elveszíti rugalmasságát.
57. A szoptatás a tápláláson túl a gyermek érzelmi fejlődése szempontjából is fontos.
58. Háromhónapos koron túl már táplálékkiegészítőkre is szüksége van a csecsemő szervezetének.
59. A legtöbb nő kényelmi szempontok miatt hagyja abba a szoptatást.
60. A korai anya-gyermek kapcsolat alakulásában a szoptatás kevésbé játszik fontos szerepet, hiszen az újszülött igényeit más úton is tökéletesen ki lehet elégíteni.

Vizsgálati módszer

A vizsgálat célja annak megállapítására volt, hogy mely állítások elfogadása, illetve elutasítása fejti ki a legnagyobb hatást a szoptatás későbbi sikerességére.

A vizsgálat első részében, a Szoptatással Kapcsolatos Ismeretek kérdőívet vettük fel a terhesség 2–3. trimeszterében járó primiparákkal. A kérdőívek felvétele Debrecenben, valamint Hajdú-Bihar megye területén, védőnők közreműködésével történt. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt, a vizsgálat követéses jellegére felhívtuk a figyelmet.

A vizsgálat második részére a szülést követő 5–6. hónapban került sor. Mindannyian átlépték azt az időhatárt, mely kritikusnak tekinthető a szoptatás szempontjából, hiszen a nem szoptató nők többsége a gyermek 13–16 hetes korára már befejezi a szoptatást. Ezt az adatot vizsgálatunk is megerősítette. A nem szoptató édesanyák 84%-a már a gyermek 13–16 hetes korában vagy azt megelőzően áttért a táplálás egyéb formájára.

A kutatás második fázisában 70 édesanya vett részt, vagyis a vizsgálati személyek 76,9%-át sikerült bevonni. Az édesanyák 52,9%-a abbahagyta a szoptatást a második megkeresés időpontjában.

Statisztikai értékelés

A szoptató és a szoptatást már befejezett édesanyák csoportjainak válaszait függetlenmintás t-próbával vetettük össze. A tételek megítélése közötti összefüggéseket Spearmann-féle korrelációs koefficienssel állapítottuk meg.

Vizsgálati minta

A vizsgálat első fázisában 91 fő vett részt. A kérdőív első részében a demográfiai adatokat kérdeztük meg. A vizsgálati minta szegmentálása az életkor, a családi állapot és az iskolai végzettség alapján történt.

Az *életkor* tekintetében a vizsgálati személyek 51,6%-a 21–25 év közötti, 28,6%-a 26–30 év közötti volt. Mindössze egyetlen személy (1,1%) tartozott a legfiatalabbak közé (16–18 év), a többi 6 kismama (6,6%) 31–35 év közötti volt.

A *családi állapot* megoszlásában a 91 vizsgálati személy közül 70 házastársi (77,8%), 16 kismama élettársi kapcsolatban élt (17,8%), 4 kismama független volt (4,4%) a kérdőív kitöltésének időpontjában, egy személy nem válaszolt a kérdésre.

Az *iskolai végzettség* szempontjából a vizsgálat időpontjában a személyek 47%-a rendelkezett legalább középfokú iskolai végzettséggel (gimnázium, szakközépiskola), 27,5% szakmunkásképzőt, 9,9% nyolc általánost végzett, 15,4% rendelkezett felsőfokú diplomával.

Eredmények

A hiedelmekre vonatkozó 60 tétel közül 8 megítélésében mutatható ki különbség a szoptatást a gyermek hathónapos kora előtt abbahagyó, illetve folytató anyák között. Ezek a következők:

– A túl hosszú ideig szoptatott baba később nehezen szakad el anyjától, kevésbé lesz önálló.

– Az üvegből való táplálás során ugyanolyan kapcsolat alakítható ki a gyermekkel, mint a szoptatás alatt.
– Meg kell akadályozni azt, hogy a baba szoptatás során elszenderedjen, apró csípésekkel kell továbbra is aktívvá tenni.
– Ha szoptatás során a csecsemő elalszik, rossz szopóvá válik.
– Az éjszakai sírásról könnyen leszoktatható a baba, ha nem szokja meg azt, hogy ilyenkor mindig felveszik.
– A szoptatás során kialakuló intim kapcsolatból az apa ki van zárva.
– Szoptatás előtt az emlőbimbót alkohollal kell fertőtleníteni.
– A szoptatás minden esetben a mell alakjának megváltozásával jár.

Megbeszélés

„A túl hosszú ideig szoptatott baba később nehezen szakad el anyjától, kevésbé lesz önálló."

Az állítással a szülést megelőzően a szoptatást korábban abbahagyó anyák nagyobb mértékben egyetértettek. A különbség szignifikáns ($p = 0,012$). A hosszabb ideig tartó szoptatás elleni egyik legdöntőbb érv az, hogy nehezebben válik el anyjától az a gyermek, aki túl hosszú ideig tartja fönn a szoros anya-gyermek kapcsolatot.

„Az üvegből való táplálás során ugyanolyan kapcsolat alakítható ki a gyermekkel, mint a szoptatás alatt."

A szoptatás korai befejezésének okai közé tartozik az, hogy az anyák nincsenek tisztában a cumisüvegből való táplálás negatív következményeivel. A két vizsgálati csoport közötti különbség szignifikáns ($p = 0,036$). A cumisüvegből való táplálás mellett fontos érv, hogy „megnyugtatja a gyermeket", illetve, hogy „könnyebben figyelemmel kísérhető, hogy mennyit evett a baba". Mindkét tétel korrelál a fent említett tétellel. A Spearman-féle korreláció értéke: 0,256 és 0,255.

„Meg kell akadályozni, hogy a baba szoptatás során elszenderedjen, apró csípésekkel kell továbbra is aktívvá tenni."

A rövidebb ideig szoptató anyák komolyabban veszik azokat a tanácsokat, melyek a csecsemő aktivitásának szoptatás alatti fokozására vonatkoznak. Manapság is gyakran hallott intelem, miszerint az a baba, aki elalszik szoptatás közben, rossz szopóvá válik. Emiatt ébren kell tartani. A tételt elfogadó anyák nagyobb valószínűséggel próbálják gyermekeiket különféle módon aktivizálni. Ennek azonban nem csupán az lehet az eredménye, hogy a csecsemő ébren marad, hanem az is, hogy felborul az a harmonikus, nyugodt légkör, mely az evést körülvette. Az anyamell ilyen esetekben már nem a meghittséget és a biztonságot jelenti, az etetés pedig veszít abból a funkciójából, mely az érzelmi táplálást szolgálja. A tétel megítélésében szignifikáns különbség mutatható ki ($p = 0,029$).

„Ha szoptatás során a csecsemő elalszik, rossz szopóvá válik."

A nem szoptató anyák nagyobb arányban tartják ezt a tételt igaznak. A különbség erősen szignifikáns ($p = 0,001$).

„Az éjszakai sírásról könnyen leszoktatható a baba, ha nem szokja meg, hogy ilyenkor mindig felveszik."

A leggyakrabban előforduló téves hiedelmek szerint éjszaka nem szükséges szoptatni, elegendő ha teáztatják a csecsemőt. A szoptatók és a szoptatást már befejezett édesanyák közötti különbség szignifikánsnak ($p = 0,019$) tekinthető. A nem szoptató nők nagyobb valószínűséggel próbálják leszoktatni gyermeküket a sírásról olyan formában, hogy nem veszik föl őket. Ezt az a tény is alátámasztja, hogy a következő tétel erőteljesen korrelál a szóban forgóval: „Nem szabad a csecsemőt minden alkalommal felvenni, ha sír". A Spearmann-féle korreláció értéke: 0,555. Ebből az a következtetés vonható le, hogy az éjszakai szoptatás a szoptatást korábban abbahagyó nőknek valószínűleg csak kisebb hányadánál jellemző. Ezt az is bizonyíthatja, hogy ez a tétel erősen korrelál azon tétellel is, miszerint „éjszaka nem kell szoptatni, elég ha teáztatják a babát". A korreláció értéke 0,318. Sokan úgy gondolják, hogy ha a gyermek minden apró igényét kielégítik, elkényeztetetté, követelőzővé válik. Bár szignifikáns különbség ezen tétel esetében nem mutatható ki, de a magyarázat jogosságát bizonyítja, hogy igen erős korrelációt ($p = 0,461$) találunk közöttük.

„A szoptatás során kialakuló intim kapcsolatból az apa ki van zárva."

Az eddigiekkel ellentétben, a szoptató nők igazabbnak vélik ezt az állítást. A különbség szignifikáns ($p = 0,003$). A szoptató nők egyedi, sajátos képességnek értékelik a szoptatást, melynek csak ők vannak birtokában. Nagyfokú kiváltság ez, mely a szoptatás értékét növeli.

További két tétel megítélése esetén is számottevő a különbség, bár nem tekinthető szignifikánsan eltérőnek.

„Szoptatás előtt az emlőbimbót alkohollal kell fertőtleníteni."

A különbség éppen nem tekinthető szignifikánsnak ($p = 0,054$), mégis figyelemreméltó az eltérés. A nem szoptató nők ezek alapján nagyobb valószínűséggel fertőtlenítik mellüket a szoptatás megkezdése előtt, mely gyakorlat természetesen rontja a csecsemő szopási kedvét.

„A szoptatás minden esetben a mell alakjának megváltozásával jár."

A nem szoptatók nagyobb hangsúlyt helyeznek a szoptatással járó testi változásokra. Bár a különbség nem tekinthető szignifikánsnak, úgy tűnik az esztétikai szempontok még mindig fontos szerepet játszanak abban, hogy milyen formáját választja az édesanya a csecsemő táplálásának. Ezt támasztja alá az a

tétel is, melyet a nem szoptató édesanyák szintén igazabbnak véltek: „A szoptatás legtöbb esetben rossz irányba változtatja meg a mell alakját, petyhüdtté teszi, a mell elveszíti rugalmasságát".

Összegzés

Az anyatejes táplálás, a szoptatás elősegítése érdekében eddig is jelentős erőfeszítések történtek. A jelenlegi vizsgálat rávilágít arra, hogy vannak még hiányosságok, melyek pótlása alapvető fontosságú lehet a gyermekek későbbi fejlődése szempontjából. A vizsgálat felhívja a figyelmet, arra hogy a nők döntő többsége abbahagyja a szoptatást a gyermek féléves korát megelőzően (52,9%).

A szoptatást korán abbahagyó és a szoptató nők között szignifikáns különbség mutatható ki bizonyos hiedelmek tekintetében. Ezek száma nem túl nagy, jelentőségük viszont annál nagyobb. A terhesgondozás és a szülésfelkészítés során érdemes ezeket korrigálni. Más tévhitek viszont nem befolyásolják jelentősen a szoptatás hosszát. Ezért a megváltoztatásuk sem feltétlenül indokolt, tekintettel a véges információfelvevő kapacitásra.

A kismamák ebben az időszakban fogékonyabbak a témával kapcsolatos információk iránt, amit az is alátámaszt, hogy a védőnők beszámolója alapján a szülést követően a kismamák érdeklődtek a kutatás második részének időpontjáról és későbbi eredményeiről. Érdeklődésüket kihasználva, a téves ismeretek felismerésével – különös tekintettel a fent említett tényezőkre – lehetőség nyílna arra, hogy a kismamákkal foglalkozó szakemberek, védőnők célzottabb felvilágosítást adhassanak, eloszlatva ezzel a kételyeket, felesleges szorongásokat, könnyebbé, felhőtlenebbé téve ezt a korai interakciós kapcsolatot.

Nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a szoptatással kapcsolatos hiedelmek generációról-generációra mélyen bevésődnek, ezáltal erőteljesen befolyásolják a magatartást. Ezért nem biztos, hogy az egyszeri ismeretközlés elegendő hatást ér el.

A tanulmány a Bolyai János Kutatási ösztöndíj támogatásával készült.

Köszönetet mondunk Molnár Istvánnénak és Orbánné Lakatos Juditnak, valamint minden védőnőnek, akik munkájukkal segítették a kismamák vizsgálatát.

IRODALOM: 1. *Ádám B.:* A szoptatás pszichoszociális háttere. In Szülészet-nőgyógyászat és pszichoszomatika III. Szerk.: Lampé László. A DOTE Női klinikájának kiadványai, Debrecen. 1986, 81-90. old. – 2. *Belsky J.:* A szülőség meghatározói: egy folyamatmodell. Pszichológia, 1989, *3*, 383-405. – 3. *Boyce, W. T.:* Social Support, Family Relations, and Children. In Social Support and Health. Szerk.: Cohen, S. and Syme, S. L. Academic Press, Orlando. 1985, 151-173. old. – 4. *Crantz, H. J. N.:* Bábamesterségre tanító könyv. Ford.: Weszprémi I. Alföldi Nyomda, Debrecen. 1993, 150-152. old. – 5. *Geréb Á.:* (1986) „Utazás" a szoptatás körül. In Szülészet-nőgyógyászat és pszichoszomatika III. Szerk.: Lampé László. A DOTE Női klinikájának kiadványai, Debrecen. 1986, 91-102. old. – 6. *Helfer, R. E.:* The perinatal period, a window of opportunity for enhancing parent – infant communication: an approach to prevention. Child Abuse and Neglect, 1987, *11*, 565-579. – 7. *Helman, C. G.:* Kultúra, egészség és betegség, Melania Kiadó, Budapest. 1998. – 8. *Hofmeyr, G. J., Nikodem, V. C., Wolman, W. C. és mtsai:* Companionship to Modify the Clinical Birth Environment: Effect on Progress and Perceptions of Labor, and Breastfeeding. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1991, *98*, 756-764. – 9. *Lips, H. M.:* A longitudinal study of reporting of emotional and somatic symptoms during and after pregnancy. Soc. Sci. Med., 1985, *21*, 631-640. – 10. *Lux E.:* Női szerepek. Minerva, Budapest. 1982. – 11. *Mead, M.:* Férfi és nő. Gondolat, Budapest. 1970. – 12. *Pikler E.:* Néhány gondolat a csecsemőnevelési szokásokról és a szülői magatartásról. Magy. Pszichol. Szle., 1982, *5*, 484-497. – 13. *Ranschburg J., Horváth I.:* Az anyai magatartás (a „szoptatás" és az „egyedül hagyás") szocio-kulturális és pszichológiai feltételei. Pszichológia, 1985, *4*, 565-577. – 14. *Shahar, S.:* A szoptatás. http://www-a.jate.u-szeged.hu/~comenius/nursing.htm. – 15. *Sweeney, M. A., Gulino, C.:* The health belief model as an explanation for breastfeeding practices in a Hispanic population. Adv. Nurs. Sci., 1987, *9*, 35-50. – 16. *Szeverényi P.:* A terhesség pszichológiája, In Szülészet-nőgyógyászat és pszichoszomatika II. Szerk.: Lampé László. A DOTE Női klinikájának kiadványai, Debrecen. 1986, 5-21. old. – 17. *Tom, B., David, E. B., David, K. R., és mtsai:* Social support, social influence, ethnicity and the breastfeeding decision. Soc. Sci. Med., 1983, *17*, 1599-1611. – 18. *Tom, B., David, E. B., David, K. R., és mtsai:* Incidence of breast–feeding in low socioeconomic group of mothers in United States: Ethnic patterns. Pediatr., 1984, *73*, 132-137. – 19. *Vinkovics J.:* Szülés-születés. In őseink nyomában Belső-Ázsiában. Szerk.: Birtalan Á. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1996, 141-167.

(Kocsis Enikő, *Téglás*, Pozsár Gyula u. 21/b. 4243
e-mail: kocsiseniko@index.hu)



a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Dinamikus gyermekpszichiátria

Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

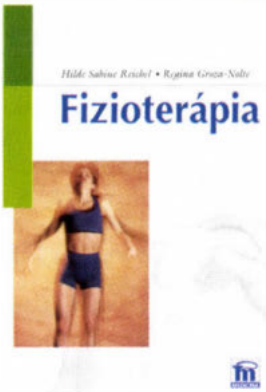
A tanulmánykötetben olyan témák is szerepelnek, amelyek a hazai szakirodalomban alig hozzáférhetőek. Ilyen például a csecsemőkor pszichológiája vagy a gyermekpszichiátria jogi vonatkozásai. Olvashatunk többek között a drogfogyasztásról, illetve az ahhoz vezető útról , a családterápiáról, az autisztikus kórképek diagnosztikájáról és terápiájáról. A szerzők felhívják a figyelmet a mindenkor fontos organikus tényezők jelentőségére, átfogó képet adnak a gyermekkori epilepsziáról, amely idejekorán történő diagnosztizálásának fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.
A könyvet elsősorban gyermekpszichiátereknek ajánljuk.

Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

Reichel • Groza-Nolte

Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter



A könyv első része az elméleti alapokat tárgyalja, részletesen ismerteti a mozgás fizikai alapjait. Külön fejezetet szentelnek a szerzők a fizioterápiás vizsgálatnak, kitérnek az észleltek rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatók, amelyek jól mutatják be a testhelyzetek, a passzív és az aktív mozgás és ,a tartások összes formáját, utalva a járás megtanítására is. A könyv nagy értéke a több száz ábra és fotó szemléleti.

Formátum: 194 × 275 mm
Terjedelem: 592 oldal
Bolti ár: 4900 Ft



Budai József • Nyerges Gábor

Védőoltások

Negyedik, bővített kiadás

A szerzők – a korábbi kiadásokhoz hasonlóan – részletesen ismertetik a védőoltások elméleti alapjait, majd a kötelező és az ajánlott oltások gyakorlati kérdéseit. Foglalkoznak a speciális csoportok (koraszülöttek, felnőttek, immundeficiens állapotban szenvedők, műtétre várók vagy műtöttek) oltásának problémáival, valamint a fertőzési veszély esetén szükséges profilaktikus eljárásokkal. A könyv ismerteti azokat a kutatásokat is, amelyek a ma még védőoltással nem megelőzhető betegségek prevenciójára irányulnak.

Formátum: 124 × 183 mm
Terjedelem: 220 oldal
Bolti ár: 1200 Ft

MEDICINA

A traumás aortadissectio (külső és iatrogén traumák)

Mészáros István dr.[1] **és Mészáros Iván dr.**[2]

Városi Kórház, Keszthely, II. Belgyógyászati Osztály (mb. osztályvezető főorvos: Mészáros István dr.)[1]
Megyei Kórház, Veszprém, Traumatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Pákozdy János dr.)[2]

A szerzők áttekintést adnak a traumás aortadissectio fogalmának történeti változásáról és ismertetik az aortadissectio napjainkban traumásnak tekintett formáit. A betegség definíciója változott, egyrészt szűkült, másrészt bővült az orvostudomány fejlődésével. A noninvazív medicina érájában traumásnak tekintették a külső mechanikai tényezők mellett a fizikai és szellemi megerőltetéssel összefüggő aortadissectiókat is. Az invazív medicina térnyerésével az aortadissectio új kategóriája jelent meg, az iatrogén dissectio. Ma a külső (indirekt) mechanikai és a belső iatrogén (direkt) tényezők okozta aortadissectio tekinthető traumásnak. Az újabb irodalmi adatok szerint a betegség előfordulási gyakorisága növekedőben van. Ennek fő oka a korszerű diagnosztika szélesebb körű alkalmazásával mind több eset felismerése, a külső trauma vonatkozásában a kiterjedt és egyre növekedő motorizáció, az iatrogén trauma esetében pedig praedispositiót jelent az arteriosclerosis és a lakosság növekvő átlagos életkora.

Kulcsszavak: aortadisscectio, traumás aortadissectio, külső trauma, belső trauma, iatrogén aortadissectio, diagnosztika, terápia

Traumatic dissection of aorta (external and iatrogenic traumas). The authors are looking over the notion of traumatic aortic dissection and introducing to its forms accepted today. The definition of the disease changed within the advance of medicine, it has been on the one hand tightened and increased on the other. In the era of the non-invasive medicine, with the external mechanical injuries also the physical and mental strains has been regarded as causes of the aortic dissection. By the widening spread of the invasive medicine a new category of aortic dissection has been appeared namely the iatrogenic trauma. Nowdays, those aortic dissections may be regarded as traumatic ones, which have been connected with external mechanical (indirect) or internal iatrogenic (direct) injuries. According to recent data, the incidence of traumatic aortic dissection is growing. The reasons for this are the expanding motorization, arteriosclerosis and the increasing age of life.

Key words: aortic dissection, traumatic aortic dissection, external trauma, internal trauma, iatrogenic trauma, iatrogenic traumatic dissection, diagnostic, treatment

Az aortadissectio az aortafal mediájában keletkezett és abban tovaterjedő haematoma, mely progressziója révén bármely aortaágat érintheti, és ezáltal a betegség a tünetek páratlan gazdagságával jelentkezhet (28). Előfordulása a „population based study"-k szerint 20–40, hazánkban 30 eset/1 millió lakos évente (15, 29, 33). Adekvát kezelés nélkül az akut esetek egy éven belüli mortalitása 90%-on felüli (2, 8, 29, 30). Legfontosabb etiológiai tényezői a kezeletlen vagy nem kellően kezelt hypertonia és más, aortafalra gyakorolt nyomást növelő, valamint a mediát gyengítő tényezők, továbbá az előrehaladott kor (37). Mindezek mellett a traumát kiváltó okának tartják ma is (12, 19, 35, 36).

A traumás aortadissectio definíciója az idők folyamán többször változott. Klasszikus értelemben traumásnak tekintendő, ha a mellkast közvetlenül érő tompa erőbehatásra keletkezik. Ez azonban ritás, bár előfodulása egyre gyakoribb. Napjainkban azonban traumásnak minősül azon akut aortadissectio is, amely az orvos invazív diagnosztikai vagy műtéti tevékenysége kapcsán keletkezik, mely a kérdést aktuálissá és jelentőssé teszi. Mielőtt ezen utóbbi, az orvostudomány invazivitásával összefüggő iatrogén formát ismertetnénk, érdemesnek tartjuk áttekinteni a traumás aortadissectio fogalmát a betegség diagnosztikájának és kezelésének noninvazív időszakában is. Célunk ezáltal történeti kontinuitásában ismertetni a traumás aortadissectio kritériumainak és megítélésének változását, egyrészt a tárgybani irodalom kezdetétől az invazív medicináig, másrészt annak térnyerésétől napjainkig.

A traumás aortadissectio kérdése az invazív medicina időszaka előtt

Az aortadissectio első patológiai és klinikai leírása egyaránt 1761-re datálódik, az előbbi *Morgagni* (27) „De sedibus et causis morborum" című könyvében, az utóbbi pedig *Nicholls* (31) II. György angol király haláláról írt közleményében, melyben a patológiai kép mellett a klinikait is ismertette. *Peacock* (34) 1863-ban már 80 közölt esetről írt átfogó tanul-

mányt. Az első traumás aortadissectiót 1843-ban közölték (43). A XIX-XX. századfordulóig már 22 traumás esetet ismertettek, és ez idő tájt úgy vélték, hogy a trauma gyakori okozója az aortadissectiónak, sőt volt nézet, mely szerint a kornak és nemnek nincs, a media betegségének pedig jelentéktelen szerepe van a betegség keletkezésében, mivel mind a primer, mind a szekunder aortafal-rupturának a mechanikus trauma a fő okozója (43). Ezzel szemben *Schede* (43) már 1908-ban az aortafal betegségének kóroki jelentőségét hangsúlyozta, majd *Oppenheim* (43) írta elsőként, hogy a külső traumák rendszerint dissectio nélküli aortarupturát okoznak, ennek magyarázata, az aorta és a nagyerek védett anatómiai helyzete a mellkasban (43).

A traumás dissectio tipikus helye közvetlenül az aortabillentyű felett vagy a ductus arteriosus régiójában van. *Shennan* (43) 1934-ben megjelent monográfiájában az aortadissectio 300 korábban közölt és 17 saját esetét elemezte. A betegség szerteágazó kiváltó okait négy csoportba sorolta: 1. mechanikai, 2. gyulladásos, 3. degeneratív és 4. congenitalis tényezőkre. Mechanikai oknak tekintette a traumát, amelynek külső és belső formáját különböztette meg. Szerinte a külső traumát a legkülönbözőbb mechanikai erőbehatások jelentik. A belső trauma olyan fizikai és mentális zavarokat foglal magában, amelyek hirtelen vérnyomás-emelkedést okoznak. A hirtelen megemelkedett intraaorticus nyomás jelenti a közös nevezőt a dissectio közvetlen kiváltásában. A belső traumákon belül megkülönböztetett súlyos és enyhe „strain"-eket.

Viszonylag gyakran leírtak aortadissectiót a mellkast ért külső mechanikai trauma kapcsán: a mellkas közlekedési balesetek (repülőgép, motoros járművek) okozta zúzódása és kompressziója, a mellkast ért nagyerejű ütés, lórúgás, bombarobbanás, gyakori verés és a magasból hanyatt esés. Közöltek gyógyultnak tekintett eseteket, amelyek boncolásánál összefüggést véltek a dissectio és 22, valamint 6 évvel korábbi súlyos trauma között, amelyeket összeverés, illetve lórúgás okozott. A legtöbb traumásként leírt esetet súlyos fizikai megerőltetés okozta. Hat fiatal férfi megerőltető atlétikai és katonai gyakorlat közben halt meg, közülük négynek aortaisthmusstenosisa volt. Mások halála nehéz izommunka végzése, futás, székelési nehézség és asthmás roham, jégen megcsúszás kiegyensúlyozása kapcsán, tüsszentést, köhögést és hányást követően következett be. Enyhébb terhelésre, leggyakrabban székelés és prostatatúltengés miatti vizelési nehézség, továbbá emelkedőn, lépcsőn felfelé menet, vonatra szállás, hirtelen lehajlás, harangozás és hosszabb séta közben keletkezett dissectio. A fizikai megterhelések közé soroltak mentális zavarokat is. Négy betegben veszekedés, illetve dühroham, további ötben epilepsziás roham közepett kezdődött a betegség. Három alvás közben meghalt beteg esetében feltételezték, hogy kellemetlen lidérces álmok okozhatták dissectiót kiváltó vérnyomás-emelkedésüket (43).

Shennan (43) traumás aortadissectióra vonatkozó összefoglalása 30 korábban közölt traumásnak vélt (1900-ig 22 eset), valamint egy saját esete analizálásán alapul. Megállapítja, hogy a közölt esetek jó részében nem egyértelmű a trauma és a dissectio közötti összefüggés, a mechanikai behatások – akár külsők, akár belsők – ritka tényezői a betegség kiváltásának és viszonylag kevés a jól dokumentált eset. Továbbá, mind a fizikai mind a mentális megerőltetés egyaránt okozhat hirtelen vérnyomás-emelkedést, amely mediarupturát eredményezhet, de többnyire csak akkor, ha a media károsodott.

A múlt század második átfogó monográfiája *Hirst és mtsai* (20) 1958-ban megjelent munkája, amely az irodalomban általuk fellelt 505 eset – melyek közül csupán egy volt traumás eredetű – feldolgozásán alapul. Ebben megemlítik, hogy *Samson* (41) 1931-ben írt jóslata, mely szerint a traumás dissectio az ipar és a közlekedés növekedésével gyakoribbá válik, nem vált valóra. A szerzők szkeptikusak a trauma valódi oki szerepében, ha hosszú az időintervallum a trauma és a dissectio keletkezése között. Hangsúlyozzák azt a régi felismerést, mely szerint a trauma, néhány kivételtől eltekintve, valódi aortarupturát okoz, nem pedig dissectiót. Végül citálják *Gaylis és Laws* (14) „Dissection of aorta as complication of translumbar aortography" című, 1956-ban a British Medical Journalban megjelent közleményét, amely az iatrogén aortadissectio irodalmának nyitányát jelenti.

Az iatrogén trauma az orvostudomány fejlődésével – mind a diagnosztika, mind a terápia terén – egyre növekvő invazivitás káros melléktermékeként jelent meg az iatrogen traumás aortadissectio (6). *Hirst és Gore* (21) a mechanikai behatások okozta aortadissectiókat külső traumás, a valamely diagnosztikai vagy terápiás orvosi tevékenység közben keletkezett sérülés következtében kialakultakat pedig belső traumás eseteknek tekintette. *Spittell és McGoon* (45) a belsőket direkt traumás, a külsőket pedig indirekt traumás aortadissectióknak nevezi. E két kategóriában előforduló traumás aortadissectiót kiváltó hatások összességét mechanizmusuk alapján *Garrick és mtsai* (12) destruktív interferenciaként foglalják össze.

A traumás aortadissectio kérdése az invazív medicina időszakában

Külső vagy indirekt trauma

Strassmann (47) 72 traumás aortarupturás eset boncolásánál egyetlen dissectiót sem talált. Ezzel szemben *Wilson és Hutchins* (50) 204 aortadissectiós esete közül három volt traumás eredetű. *Fischer és mtsai* (10) 54, és újabban *Perschinsky és mtsai* (35) 33 traumás aortarupturás eset közül hatban, illetve négyben találtak aortadissectiót. Az utóbbi évtizedben észleltek száma legalább 50 körülire tehető, és növekszik a sikeresen operált betegek száma (19, 35, 36). Személyes közlésből tudomásunk van három nem publikált hazai esetről is. A traumás aortadissectiók gyakoribb előfordulásának magyarázata az

egyre növekvő motorizáció mellett a korszerű diagnosztikai eszközök és terápiás lehetőségek egyre szélesebb körű alkalmazásában rejlik. *Solovei és mtsai* (44) irodalmi áttekintése pedig arra utal, hogy *Samson* (41) jóslata, miszerint a motorizációval a külső traumás aortadissectiók előfordulása gyakoribb lesz, mégis valóra vált. Az újabb irodalom szerint a betegség felismerési arányának növekedése mellett incidenciája is növekedőben van (10, 35, 44).

A mellkas kompressziója vagy hirtelen deceleráció okozta aortát érintő trauma többnyire az aorta komplett rupturáját, igen ritkán dissectióját okozhatja (2, 12, 21). Ezek általában közlekedési balesetekben fordulnak elő. A dissectio tipikus helyei mellett jóval ritkábban az aorta descendens abdominalis szakaszának traumás dissectiója is előfordul. Az áldozatok 80–85%-a a baleset színhelyén meghal. A traumás aortadissectio kritériumait *Hirst és Gore* (21) fogalmazta meg. Szerintük az aortadissectio akkor tekinthető traumásnak, ha 1. a trauma a testnek azt a részét éri, amely alatt az aorta sérült szakasza fekszik, 2. szoros időbeli összefüggés van a traumás behatás és az aortadissectio klinikai tüneteinek megjelenése között, 3. az aortadissectiót képalkotó diagnosztikai eljárás vagy boncolás bizonyítja.

A tompa traumás aortadissectio tipikus esetének első korrekt leírója *Leonard* (26) volt. Gépkocsik ütközésénél a vezető a kormánykerék és az ülés háttámlája közé szorult, és az aortadissectio jellemző tünetei és panaszai azonnali megjelenése után meghalt. Tucatnyi hasonló eset közlése mellett a traumás aortadissectio ritkább szövődményeit is ismertették. Így baleset kapcsán az aorta descendens thoracalis szakaszán keletkezett dissectiót, amely az aa. renales orificiumainak elzárása révén uraemiához vezetett (13); decelerációs trauma utáni B típusú dissectiót paralyticus ileusszal (18), tompa alhasi trauma kapcsán keletkezett aa. iliacae traumás aneurysmái okozta aorta abdominalis dissectiót (23); az a. brachiocephalica orificiumának körülírt traumás dissectio miatti stenosisát (6). *Solovei és mtsai* (44) 1982–1983 közötti tízéves időszak irodalmából 32 traumás aortadissectiós esetet gyűjtöttek, közülük 18 autóbalesetből származott. Az utóbbi öt évben *Perchinsky és mtsai* (35) négy esetüket ismertették. Mind a négy beteget megoperálták, hármat sikerrel, köztük egy 85 éves, 5 méterről liftaknába zuhant férfit. *Picard és mtsai* (36) három traumás infrarenalis abdominalis aortadissectio stentbeültetéses műtétéről számoltak be. *Goarin és mtsai* (16) 1990–1995 között észlelt 28 traumás aortasérült betege közül hatnak aortadissectiója volt. Legújabban *Hahmann és mtsai* (19) kezeltek sikeresen stenttel és aorta-„tayloring"-gel poszttraumás abdominalis aortadissectiós beteget.

A régi Shennan-nómenklatúra szerint a traumás esetek közé sorolandó *v. Birgelen és mtsai* (5) 33 éves férfi betegének akut aortadissectiója, amely fizikai megerőltetés kapcsán keletkezett. Hasonló esetet magunk is észleltünk. Kórházaink (Sümeg-Keszthely-Tapolca) aortadissectio munkacsoportja (29, 30) ez ideig észlelt 96 aortadissectiós betege közül egy 40 éves hypertoniás obes férfi (65. eset, 1995), kisteherautó platójáról egy 160 kg-os autómotort akart társával leemelni. A teher megemelése közben hirtelen rosszul lett, melléhez kapott, elsápadt, leült és perceken belül meghalt. A halála oka I. típusú akut aortadissectio volt.

Belső vagy direkt trauma

Az iatrogén traumás dissectiókat *Roberts* (38) „cannulation-induced" és aortic-incision induced" típusba sorolta. Az ötvenes-hatvanas évek fordulóján az első eseteket radiológusok közölték mint a diagnosztikus cardiovascularis radiológiai vizsgálatok szövődményeit, amelyek translumbalis, majd Seldinger-technikával végzett katéteres angiográfiák és coronarographiák kapcsán keletkeztek, olykor a kontrasztanyag intramuralis injekciója következtében (6, 12, 21). A diagnosztikus vagy terápiás célból történő retrográd katéterfelvezetés esetén a bevezetés helyétől proximalisan sérülhet az aortafal a kontrasztanyag nagy nyomással történő injektálásától is, vagy arteriosclerotic plakk katéter általi leválasztásától (6). Az aorta ascendens és az aortaív anterográd kanülálása állument képezhet az aorta mediájában, vagy a kanül bevezetésével szemben az aortafal szakadását okozhatja (40, 49). Az aortocoronariás vena bypass graftjai mentén keletkezett dissectiók rendszerint extenzívek (25, 39, 47). Keletkezhet aortadissectio az anterográd extracorporalis perfúzió és cardioplegia kivitelezése kapcsán az aorta extracorporalis bypass céljából végzett kanülálása, lefogása, oldalkirekesztése vagy lyukasztása során. Az a. femoralis retrográd extracorporalis perfúzió céljából alkalmazott kanülálása esetén rupturálódhatnak a femoralis és az iliacalis artériák, sőt az aorta is, akár egész hosszában (6).

Később, a szív munkáját támogató terápiás ballonkatéteres kezelés kapcsán fordult elő a legtöbb iatrogén aortasérüléses eset. Incidenciájuk 12–36% között mozog a különböző nagyobb beteganyagokban, és közülük a dissectio gyakorisága 0% és 4% közötti (1, 6). Ez utóbbi adat alulbecsült lehet, ugyanis *Isner és mtsai* (22) 45 ballonkatéterrel kezelt beteg boncolásánál hat esetben (13%) az aorta és további három perifériás artéria dissectióját észlelték. A ballonkatéter alkalmazását követően, lokális traumaként találták az iliofemoralis erek dissectióját (38), leírtak retrográd A- és extenzív B-típusú aortadissectiót és több esetben előfordult a ballonpumpa állumenbe vezetése (22). A szerzők figyelmeztetnek a ballonkatéterezésben az időskor, a hypertonia és az arteriosclerosis, tehát a fennálló érbetegségek kockázatot növelő szerepére (6, 12).

Nyitott szíven végzett sebészeti beavatkozások sora képes intra- vagy posztoperatív dissectiót elindítani az aortán vagy annak főágain (3, 17, 40, 49). Az aa.coronariae dissectioit okozhatja szájadékuk kanülálása (4, 6). Az aorta ascendens és az aortaív anterográd kanülálása képes állument képezni az aorta mediájában, vagy az aortafalnak a kanül bevezetésével szembeni részén szakadást előidézni (40, 49). Az aortocoronariás véna bypass graftjai kiterjedt dissectiók helyei lehetnek (25, 39, 48). Aortabillentyű-

implantatio kapcsán is, bár igen ritkán, előforduhat az aorta traumás dissectiója. Ez többnyire az aortabillentyű-stenosis miatti műtétek későbbi szövődményeként jelentkezhet, az aortafal primer betegségére utalván. Hajlamosít erre az aorta pre- vagy posztoperatív dilatatiója is (9, 11, 17). Ugyancsak praedispositiót jelent a későbbi dissectióra az aszimmetrikus áramlást gerjesztő implantált műbillentyű (9). Ezek a dissectiók rendszerint II. típusúak. Nyitott szíven végzett műtétek esetében az aortadissectio előfordulását a műtét alatt 0,2%–1,1%-nak, a műtét után 0,02%–0,6%-nak találták (3, 17, 47).

Diagnosztika, terápia és megbeszélés

A traumás aortadissectio pontos megállapításának legmegbízhatóbb, leggyakrabban használt és a hagyományos mellkas-röntgenfelvételt követő módszere évtizedeken át az angiográfia volt. Napjaink legszélesebb körben alkalmazott eljárása pedig a transoesophagealis echokardiográfia (TEE), amely gyors, biztonságos, magas szenzitivitású és specificitású módszer. A készülék portábilis, jól alkalmazható a betegágy, de a műtőasztal mellett is. Kevébé invazív, üzemeltetése a legköltségkímélőbb. A vizsgálatot, amennyiben szükséges és a beteg állapota megengedi, CT-vizsgálattal egészítik ki, vagy a kétirányú hagyományos mellkas-röntgenfelvételt követően a CT az elsőként választott diagosztikai eszköz. Vannak azonban esetek – különösen az aortaágak sérülése esetén – amikor az angiográfia alkalmazása ma sem nélkülözhető. Az MR-eljárást számos helyen inkább a követéses vizsgálatok kapcsán alkalmazzák (16, 24).

A műtéti kezelés a legtöbb esetben protétikus interpozíciós graft beültetése a véráramlás valódi lumenbe terelése céljából. Ha a dissectio az aorta ascendenst is érinti, a hagyományos műtéti megoldás a helyénvaló. Újabban sikerrel alkalmaztak decelerációs traumás abdominalis aortadissectiók esetében percutan stentbehelyezést az intimaszakadások zárására (19, 36).

Mint említettük, a legtöbb iatrogén traumás aortadissectio az angiográfiás katéterezés okozta. A katéterfelvezetés kapcsán a katétervég nemritkán felszakította az aorta intimáját vagy azzal együtt a mediát is („catheter induced dissection"). A műtét közbeni („aortic-incision induced") dissectio jóval ritkábban fordul elő. Az időskor az iatrogén dissectio jelentős kockázati tényezője. Ennek magyarázata, hogy az öregedéssel gyengül az aortafal, gyakoribb és előrehaladottabb az arterioslerosis, valamint ugyancsak gyakoribb az aorta mediájának cystás necrosissal járó degenerációja. Hangsúlyozandó azonban, hogy az iatrogén trauma ép vascularis viszonyok ellenére is bekövetkezhet.

Valószínű, hogy a külső traumás aortadissectiok előfordulása – mint azt az utóbbi öt év irodalma bizonyítja – a korszerű diagnosztikai lehetőségek szélesebb körű alkalmazásával, valamint a közlekedési balesetek igen nagy száma miatt növekedni fog. Ezzel szemben, az iatrogén dissectiók száma jelentősen csökkenhet. Ennek magyarázata, egyrészt a szövődmény korábbi fő okának, az angiográfiának a CT és a TEE alkalmazásával (16, 24) az először választott diagnosztikai eljárásból való háttérbe szorításában, másrészt, a kevésbé invazív műtéti megoldásokra irányuló törekvések (például stentbehelyezések) pozitív eredményeiben rejlik.

Mindezek ellenére az iatrogén aortadissectiók kérdésének szem előtt tartása ma is aktuális. Egyrészt az arteriosclerosis és az öregedés – mind a traumás, mind az iatrogén dissectiók két fontos kockázati tényezője – továbbra is marad, másrészt, az átlagéletkor mégiscsak várható növekedésével a morbiditásban játszott szerepük csak jelentősebb lesz. Különösen érinti ez hazánk lakosságát, amelyben a vizsgált aortadissectiót szenvedett betegek szinte mindegyikének többé-kevésbé kiterjedt arteriosclerosisa volt és tapasztalható, hogy a betegek átlagos életkora mindinkább az idősebb kor felé tolódik (29, 30). Végül a kérdés aktualitásának további alapos indoka: statisztikai törvény, hogy a legjobban felkészült kezekben, a legkörültekintőbben végzett orvosi beavatkozások kapcsán is előfordulhat – ha ritkán is – szövődmény. Elkerülendő, hogy egyetlen iatrogén dissectió is a forensicus medicina tárgyát képezze.

Köszönetnyilvánítás: Hálás köszönetünket fejezzük ki Kurek Andrásné vezető könyvtárosnak és munkatársainak, a Veszprém Megyei Kórház Orvosi Könyvtára könyvtárosainak a szakirodalom gyűjtésében nyújtott fáradhatalan segítségükért.

IRODALOM: 1. *Alvarez, J. M., Gates, R., Zeman, R. K. és mtsai:* Complications from intra-aortic balloon counterpulsation: a review of 303 cardiac surgery patients. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1992, *6*, 530-536. – 2. *Anagnostopoulos, C. E.:* Acute aortic dissection. University Park Press, Baltimore, 1975. – 3. *Benedict, J. S., Buhl, T. L., Henney, R. P.:* Acute aortic dissection during cardiopulmonary bypass. Successful treatment of three patients. Arch. Surg., 1974, *108*, 810-815. – 4. *Berroya, R. B., Mannix, E. P. J.:* Coronary artery dissection during aortic valve operation. Ann. Thorac. Surg., 1970, *9*, 468-480. – 5. *v. Birgelen, C., Bug, R., Drochner, K. és mtsai:* Retrosternale Vernichtungsschmerzen nach körperlicher Anstrengung bei einen 33 jahrigen Petienten. Med. Klin., 1994, *89*, 81-85. – 6. *Borst, H. G., Heinemann, M. K., Stone, C. D.:* Surgical treatment of aortic dissection. Churchill Livingstone, New York, 1996, 17-22. old. – 7. *Carey, J. S., Skow, J. R., Scott, C.:* Retrograde aortic dissection during cardiopulmonary bypass: „nonoperative" management. Ann. Thorac. Surg., 1977, *24*, 44-48. – 8. *Crawford, E. S.:* The diagnosis and management of aortic dissection. JAMA, 1990, *264*, 2537-2541. – 9. *Derkac, W., Laks, H., Cohn, L. H. és mtsa:* Dissecting aneurysm after aortic valve replacement. Arch. Surg., 1974, *109*, 388-390. – 10. *Fisher, R. G., Hadlock, F., Ben-Menachem, Y.:* Laceration of the thoracic aorta and brachiocephalic arteries by blunt trauma: report of 54 cases and review of the literature. Radiol. Clin. North Am., 1981, *19*, 91-110. – 11. *Fukuda, T., Tadavarthy, S. M., Edwards, J. E.:* Dissecting aneurysma of aorta complicating aortic valvular stenosis. Circulation, 1976, *53*, 169-175. – 12. *Garrick, T. R., Athanasuleas, C. L., Anagnostopoulos, C. E.:* Pathophysiology and etiology of medial necrosis. In Aortic dissection. Szerk.: Anagnostopoulos, C. E., University Park Press, Baltimore, 1975, 81-93. old. – 13. *Gates, J. D., Clair, D. G., Hechtman, D. H.:* Thoracic aortic dissection with renal artery involvement following blunt trauma: case report. J. Trauma, 1994, *36*, 430-432. – 14. *Gaylis, H., Laws, J., W.:* Dissection of aorta complication of translumbar aortography. Brit. Med. J., 1956, *2*, 1141-1146. – 15. *Giujusa, T., Dario, C., Risica, G. és mtsai:* Dissecazione

– 16. *Goarin, J. P., Catoire, P., Jacquens, Y.:* Use of transesophageal echocardiography for diagnosis of traumatic aortic injury. Chest, 1995, *112,* 71-80. – 17. *Gott, J. P., Cohen, C. L., Jones, E. L.:* Management of ascending aortic dissections and aneurysms early and late following cardiac operations. J. Card. Surg., 1990, *5,* 2-12. – 18. *Goverde, P., van Schil, P., Delrue, F. és mtsai:* Traumatic type B aortic dissection. Acta Chir. Belg., 1996, *96,* 233-236. – 19. *Hahmann, M., Richter, G. M., Schumacher, H.:* Die posttraumatische abdominelle Aortendissektion. Radiologie, 2001, *41,* 590-594. – 20. *Hirst, A. E. Jr., Johns, V. J. Jr., Kime, S. V. Jr.:* Dissecting aneurysm of the aorta: a reviewof 505 cases. Medicine (Balt.), 1958, *37,* 217-279. – 21. *Hirst, A. E., Gore, I.:* The etiology and pathology of aortic dissection. In Aortic dissection. Szerk.: Doroghazi, R.M., Slater, E. E., McGraw-Hill Book Co., New York, 1983, 13-53.old. – 22. *Isner, J. M., Cohen, S. R., Virmani, R. és mtsai:* Complications of the intraaortic balloon counterpusation device: clinical and morphologic observations in 45 necropsy patients. Am. J. Cardiol., 1980, *45,* 260-268. – 23. *Jamieson, N. V., Watson, C. J., Dunn, C. J.:* Dissection of the abdominal aorta associated with traumatic aneurysms of the iliac vessels. Case report. Acta Chir. Scand., 1986, *152,* 473-475. – 24. *Khandheria, B. K.:* Aortic dissection: the last frontier. Circulation, 1993, *87,* 1765-1768. – 25. *Lam, R., Robinson, M. J., Morales, A. R.:* Aortic dissection complicating aortocoronary saphenous vein bypass. Am. J. Clin. Pathol., 1977, *68,* 729-735. – 26. *Leonard, D. W.:* Dissecting aneurysm of thoracic aorta due to trauma. Am. J. Surg., 1945, *69,* 344-351. – 27. *Morgagni, G. B.:* De sedibus et causis morborum, Venetis, 1761: cit. Shennan. – 28. *Mészáros I.:* Az aortadiccectio. Orv. Hetil., 1997, *138,* 843-849. – 29. *Mészáros, I., Mórocz, J., Szlávi, J. és mtsai:* Az aortadisectio incidenciája és mortalitása. Orv. Hetil., *138,* 843-849. – 30. *Mészáros, I., Mórocz, J., Szlávi, J. és mtsai:* The epidemiology and clinico-pathology of aortic dissection: A population based longitudinal study over 27 years. Chest, 2001, *117,* 2171-2179. – 31. *Nicholls, F.:* Obsevations concerning the body of his late majesty. London, 1762. cit.: Hirst, A.E.Jr. és mtsai. – 32. *Oppenheim:* Münch. Med. Wschr. 1918. cit.: Shennan, T. – 33. *Pate, J. W., Richardson, R. L., Eastrige, C. E.:* Acute aortic dissection. Am. Surg., 1976, *42,* 395-404. – 34. *Peacock, T. B.:* Report on cases of dissecting aneurysm. Tr. Path. Soc. London, 1863, *14,* 84. cit.: Hirst, A. E. Jr. és mtsai. – 35. *Perchinsky, M., Kenneth, G., Mayo, J. R.:* Trauma-associated dissection of the thoracic aorta. J. Trauma, 1998, *45,* 626-629. – 36. *Picard, E., Marty-Ane, C-H., Vernhet, H. és mtsai:* Endovascular management of traumatic infrarenal abdominal aortic dissection. Ann. Vasc. Surg., 1998, *12,* 515-521. – 37. *Pretre, R., v. Segesser, L. K.:* Aortic dissection. Lancet, 1997, *349,* 1461-1464. – 38. *Roberts, W. C.:* Aortic dissection: anatomy, consequences and causes. Am. Heart J., 1981, *101,* 195-214. – 39. *Sabri, M. N., Henry, D., Wechler, A. S.:* Late complications involving the ascending aorta after cardiac surgery: recognition and management Am. Heart J., 1991, *121,* 1779-1784. – 40. *Salama, F. D., Blesovsky, A.:* Complications of cannulation of the ascending aorta for open heart surgery. Thorax, 1970, *25,* 604-607. – 41. *Samson, P. C.:* Dissecting aneuryms of aorta, including traumatic type:three case reports. Ann. Int. Med., 1931, *5,* 117-130. – 42. *Schede:* Virchows Arch. 1908, *192,* 52.: cit. Shennan. – 43. *Shennan, T.:* Dissecting aneurysms. His Majesty's Stationery Office, London, 1934. – 44. *Solovei, G., Alame, A., Bardoux, J. és mtsai:* Paraplegia and dissection of the abdominal aorta after closed trauma. Apropos of a case. Current review of the literature (1982–1993). J. Chir. 1994, *131,* 236-244. – 45. *Splittell, Jr. J. A., McGoon, D. C.:* Aquired diseases of the thoracic aorta. In Cardiology. Fundamentals and practice. Szerk.: Brandenburg, R. O. és mtsai. Year Book Medical Publishers, Chicago-London, 1987, 1718-1731. old. – 46. *Stella, A., Gargiulo, M., Bacchini, P. és mtsai:* Traumatic dissection in an inflammatory aneurysm. Ann. Vasc. Surg., 1990, *4,* 384-387. – 47. *Still, R. J., Hilgenberg, A. D., Akins, C. W. és mtsai:* Intraoperative aortic dissection. Ann. Thorac. Surg., 1992, *53,* 374-384. – 48. *Strassman, G.:* Traumatic rupture of aorta. Am. Heart J., 1947, *33,* 508-515. – 49. *Williams, C. D., Suwansirikul, S., Engelman, R. M.:* Thracic aortic dissection following cannulation for perfusion. Ann. Thiorac. Surg., 1974, *18,* 300-305. – 50. *Wilson, K. W., Hutchins, G. M.:* Aortic dissecting aneurysms. Arch. Pathol. Lab. Med., 1982, *106,* 175-180.

(Mészáros István dr., *Csabrendek,* Sport u. 13. 8474)

Mentálhigiénés szakirányú továbbképzést

hirdet 2002 szeptemberétől
a Semmelweis Egyetem Mentálhigiéné Tanszéke
főiskolai vagy egyetemi felsőfokú végzettséggel rendelkezőknek
(pedagógus, lelkész, orvos, védőnő, jogász, közgazdász, könyvtáros, családgondozó, szociális munkás stb.).

A felvétel kritériuma a személyes alkalmasság.

A **képzés időtartama** 6 félév (havi egy alkalommal 20 órás blokkban, péntek és szombat napokon és egy nyári intenzív hét keretében).

A **költségtérítés** előreláthatóan 70 ezer Ft/félév a Kari Tanács döntésétől függően.

A képzés a pedagógus szakvizsgára felkészítő programba 80 órás modulként beszámítható;
120 órás része mint pedagógus továbbképzési program elfogadott.

A képzés célja, hogy a hallgatók alkalmasabbá váljanak alaphivatásuk mentálhigiénés szemléletű művelésére. Növekedjék érzelmi terhelhetőségük, önreflexiójuk és konfliktuskezelési készségük. Közösségi szinten fejlődjön mentálhigiénés kompetenciájuk a hálózatépítés, a kooperáló projektépítés és a kisebbségekkel való bánás terén.

A képzésről információt ad Calin Márta és Szombathy Mária a 487-9258 és a 214-5685-ös telefonon.

A felvételi eljárás díja 5000 Ft. Jelentkezési lap levélben igényelhető a Semmelweis Egyetem Mentálhigiéné Tanszékén (1123 Budapest, Alkotás u. 44.).

Jelentkezés folyamatosan, határidő: 2002. február 15.

OPEL DANUBIA

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Az Opel Danubia 7 éves javítási tapasztalata alapján a következő ajánlatot nyújtja az Opel tulajdonosok részére:

- olajcsere 6 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés a szervizben
- revízión kívül felhasznált alkatrész és munkadíj árából 5% kedvezmény.

Ajánlatunk 2001. december 31-ig érvényes.
Ajánlatunkról részletes felvilágosítást kaphat a raktár és a szerviz telefonszámán.

A RENDSZERES SZERVIZELÉS NÖVELI GÉPKOCSIJA ÉRTÉKÁLLÓSÁGÁT.

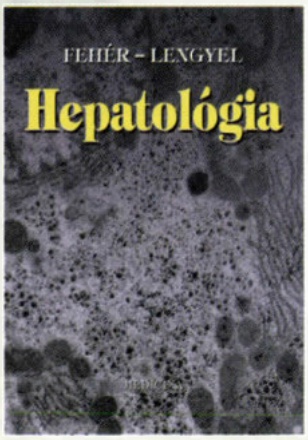
Vevőszolgálati tel.:	310-0203, 310-2868
Raktár tel.:	310-2871
Szalon tel.:	310-0010, 310-1099
Fax:	310-2880
Használttelep tel.:	310-2915

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Nyitva tartás:
Vevőszolgálat: H-Cs: 7-18 P: 7-15.30
Szerviz és raktár: H-Cs: 7.30-16.30 P: 7.30-15.30
Szalon: H-P: 8-18 Sz: 9-13

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

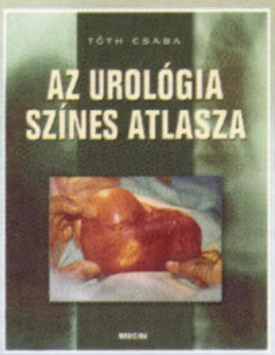
Hepatológia

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

György Pál (1893–1976)

„A tehén teje a borjaknak való,
az édesanya teje pedig az újszülöttnek"



Negyedszázada az Egyesült Államokban hunyt el az a magyar orvos, akit szerte a világon talán jobban ismernek, mint Magyarországon, aki a múlt század első felében Németországban, Angliában és az Egyesült Államokban kifejtett munkássága révén vált híressé, a gyermekgyógyászat, a biokémia és a táplálkozástudomány területén. Főbb munkái: a riboflavin azonosítása, a B_6-vitamin felfedezése, az anyatej vizsgálata, a májsorvadás és májelhalás táplálkozási eredetének a kimutatása.

Nagyváradon született 1893. április 7-én. A budapesti tudományegyetemen szerzett orvosi diplomát, 1915. április 24-én avatták fel. Kitűnő tanuló volt, első szigorlatait 1912-ben, második és harmadik szigorlatait 1915-ben tette le, valamennyit kitűnően, egy kivételével, az a törvényszéki orvostan, ami elégségesre sikerült. Tanárai voltak Lenhossék, Krompecher, Preisz, Jendrassik, Verebély, Tauffer, Moravcsik és mások.

1920-ban Németországba ment, a heidelbergi egyetemen gyermekgyógyász lett, E. Moro professzornál tanult, és 1927-1931 között maga is professzorként tanította a pediátriát. 1931-ben elhagyta Németországot, és miután két évet Angliában, a cambridge-i egyetemen töltött, 1933-ban az Egyesült Államokban telepedett le és munkás élete további nagyobb részét ott töltötte.

Először a Western Reserve Egyetem gyermekgyógyászati osztályán dolgozott, kutató professzor volt, majd 1944-től a Pennsylvania Egyetem volt működési helye. 1950–1957 között a gyermekgyógyászat vezetője az egyetem kórházában. 1957-ben főorvos lett a philadelphiai általános kórház gyermekgyógyászatán, és ezt az állást töltötte be 1963-ig, nyugdíjba vonulásáig. Ezt követően a gyermekgyógyászat emeritus professzora lett.

Még Németországban – Moro professzor mellett – jegyezte el magát az anyatej kutatásával. Klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat végzett az anyatejtáplálással kapcsolatban.

Az orvostanhallgatók generációkon át idézték híres mondását, amit a közlemény címe után mottóként olvashatunk! Az anyatejjel történő táplálás jelentőségét hangsúlyozta; az anyatej nem helyettesíthető semmivel – mondta.

A *Lactobacillus bifidus* növekedési faktorával kapcsolatos tanulmányai és a humán tej frakciójának – ami a fertőzéssel szembeni védekezést szolgálja – megismerése vezetett az emberi tej összetevői nagy csoportjának felfedezéséhez (ami majdnem teljesen hiányzik a tehéntejből!). Ennek alapvető jelentősége csak később vált világossá.

Ezen a területen kifejtett munkásságáért György dr. az Amerikai Táplálkozástudományi Intézettől Borden-díjat kapott, és 1974-ben a La Leche Nemzetközi Szövetség egy György Pál ösztöndíjat alapított orvostanhallgatók számára, akik a legjobb eredeti dolgozatot nyújtják be az anyatejjel történő táplálás tárgyában.

György dr. 1939-ben először mutatta ki a májelhalás és májcirrhosis formáinak a táplálkozással kapcsolatos eredetét. Az USA Army Surgeon General on Liver Disease nemzeti tanácsadó testületében dolgozott. Ez az intézmény volt az a háttér, amely lehetőséget adott arra, hogy fokozott figyelmet szenteljenek az alultápláltság világszerte fennálló problémájának, különösen az iskoláskor alatti gyermekek korcsoportjában. Nézete szerint ezek a gyermekek képezik a lakosság legsebezhetőbb részét. Aktívan vett részt a WHO/FAO/UNICEF fehérje tanácsadó csoport munkájában, és ennek a testületnek elnöke is volt 1960–1964 között.

1962-től 1968-ig Indonéziában és Thaiföldön táplálkozással kapcsolatos vizsgálatokat irányított. Ezekben az években győződött meg arról, hogy az itt és ezen a területen folytatott sok erőfeszítés viszonylag hatástalan. Az ezekbe az országokba eljuttatott élelem csak akkor hasznos, ha eléri azokat az embereket, akiknek valóban szükségük van arra, és azt is tudják, hogy hogyan kell felhasználni. De ez is csak egy átmeneti megoldás lehet. A táplálkozás terüle-

tén javulás csak akkor következik be, ha az egész gazdasági rendszert megváltoztatjuk és az javul.

A Howland-díjas előadásában (1968) György dr. azt mondta: „Az alultápláltság nem csak egészségügyi probléma, különösen preventív vonatkozásban nem az. Főként a gazdaság területén kellene tenni, ami magában foglalja valamennyi környezeti tényezőt, így a közegészségügyet, mezőgazdaságot, a gazdasági életet, a neveltetést, a demográfiát, a kulturális antropológiát, a pszichológiát és a szociális ellátást. A múltban ezt nem lehetett megvalósítani."

A másik terület, ahol György dr. maradandót alkotott, az a biokémiai kutatások, elsősorban a vitaminokkal kapcsolatban. Kuhnnal és Wagner-Jauregg-gel izolálta a riboflavint, ugyanakkor elkülönítette annak specifikus biológiai aktivitását a „B_2-vitamin" más hatásaitól, és így felismerte a B_2-vitamin *komplex* természetét. 1930 körül végezte ezt a munkát, ugyanakkor, amikor Warburg és Christian az oxidatív enzimeket tanulmányozták.

György dr. visszaemlékezésében (Nutr. Rev., 1954, *12*, 97) írja: „Visszatekintve a riboflavin felfedezése tudományos véletlen, ami megnyitotta az utat a B_2-vitamin-komplex megfejtéséhez. Talán még jelentősebb az a tény, hogy áthidalta az űrt, ami a lényegi összetevő és a sejtanyagcsere között van. Ma ennek a gondolatnak az általános elfogadottsága nem tekinthető meglepőnek, mivelhogy a vízben oldódó vitaminok az enzimrendszerek esszenciális részét képviselik".

A riboflavin nem gyógyította meg a kísérleti állatokban, a patkányokban „B_2-vitamin"-elégtelenséggel létrehozott dermatitist. E megfigyelésből kiindulva a következő évek során György dr. „patkány acrodynia faktor"-ként azonosította a ma B_6-vitaminként vagy piridoxinként ismert anyagot. 1964-ben New Yorkban György Pál dr. tiszteletére egy Nemzetközi szimpóziumot tartottak a B_6-vitaminról, ahol György dr.-t a B_6-vitamin felfedezőjeként ünnepelték.

György dr. élete folyamán jó orvos, kiváló képességű és imponáló tanár volt, de alapvető érdeklődése igazán a kutatásban bontakozott ki. Több mint 400 tudományos közleményt írt, ezek közül tucatnyi még medikus korában jelent meg. A Pennsylvania Egyetem Kórházában és a Philadelphiai Általános Kórházban, azok laboratóriumaiban végezte táplálkozástudománnyal kapcsolatos kutatásait, számos hallgatója, tanítványa volt Európából, Afrikából, Dél-Amerikából és a Távol-Keletről.

Nagy enciklopédikus tudása volt, rajongás, az ideák iránti lelkesedés jellemezte, ami célirányos aprólékos figyelemmel és végtelen türelemmel párosult. Számos munkatársa volt, inspiráló volt vele dolgozni, mint feljegyezték róla. Munkájában szigorú volt, ha valakitől megbántva is érezte magát, annak hamar megbocsátott. Becsületes ember volt, mint életrajzírói jellemezték.

Társadalmi élete otthonában, Philadelphia északnyugati részén található Villanová-ban zajlott, ahol szívesen látott barátokat és kollégákat rövidebb-hosszabb időre. Szívesen dolgozott a kertjében, ami tele volt fákkal és virágokkal, például sárga nárciszokkal. Különösen büszke volt konyhakertjében a paradicsomágyásaira.

Ifjúkorában jól zongorázott és mindig szerette a zenét, különösen Bachot. Családjával sok éven át részt vett Jeruzsálemben az évenként tartott Bach Fesztiválon. Feleségével Margeret A. John-nal 1958-ban kötött házasságot, aki kellemes és bájos hölgy volt, kitűnően főzött is.

György dr. 82 éves korában, 1976. február 29-én Philadelphiában hunyt el.

A magyar származású, később Németországban, Angliában és évtizedeken át az Egyesült Államokban élt György Pál dr. jelentős tudományos felfedezéseket tett, és mély humanizmusa arra irányult, hogy ezek a felismerései gyakorlati célt szolgáljanak, az életminőséget jobbá tegyék, különösen pedig a gyermekeknek adjon egy „jobb start"-ot az életben.

IRODALOM: 1. *Rose, C. S.:* Memoir of Paul György (1893–1976). Transactions and Studies of the College of Physicians of Philadelphia. Founded 1787. 1976, *44*, 95-96. – 2. Who Was Who in America. Marquis Who's Who Inc., Chicago. – 3. Orvosi szigorlatok könyvei a Semmelweis Egyetem Budapest Kari Könyvtár Levéltárában.

Honti József dr.

Pekár Mihály, a könyvtáralapító

Százharminc évvel ezelőtt, 1871. augusztus 21-én Aradon született az orvosképzésben, de főleg a Pécsi Tudományegyetem életében jelentős szerepet játszó Pekár Mihály. Kortársa és tanítványa, Hortobágyi Béla szavait idézve három szenvedélye, a tanítás, a klinikum és a szervezet jellemezte egész életét.

Olyan családban látta meg a napvilágot, melyben a legfőbb értéket – a tudáson kívül – a szeretet, az igazmondás, az őszinteség és a pontosság jelentette. Szülei Pekár Károly vasúti mérnök és Horváth Anna (Horváth Mihály püspök, történetíró unokahúga).

Édesanyja 1881-ben bekövetkezett korai halála után édesapja nem nősült meg többé, életét a három fiú (Károly, Mihály, Dezső) nevelésének szentelte. Fontosnak tartotta, hogy az egyébként kiválóan tanuló fiait az iskolai szünetekben kézügyességük fejlesztése érdekében iparos mesterségre is taníttassa. Károly asztalosságot, Dezső fafaragást, Mihály könyvkötészetet tanult, utóbbi esetében minden bizonnyal e tevékenység is hozzájárult a könyvek szeretetéhez, mely egész életén át végigkísérte.

Az Aradon töltött gimnáziumi évek után Pekár Mihály a budapesti egyetem orvosi karán folytatta tanulmányait, ahol igen nagy népszerűségnek örvendett. „Már hallgató korában sokat érintkezett kollégáival... igazi altruista szellem, aki a hozzáfordulók ügyeit a lehetőségig mindenkor elintézi, amivel természetesen nagyon sok lekötelezett barátot szerzett." (9). Az Orvostanhallgató Önképző és Segítő Egyesülete először választmányi tagjává, majd

könyvtárosává, főkönyvtárosává, 1893–1894-ben elnökévé választotta.

Érdeklődése az élettan irányában már egyetemista korától megmutatkozott. A Klug Nándor igazgatta élettani intézetben gyakornokoskodott, 1899-től asszisztenssé, 1905-től egyetemi adjunktussá lépett elő. „Klug professzor, már mint fiatal tanársegédre rábízta az orvostanhallgatók <élettani gyakorlatait>, melyet ő teljesen önállóan fejlesztett olyan nívóra, hogy külföldön az akkor létező élettani gyakorlatok meg sem közelítették a Budapesten folyó munkát, és mindezt aránylag primitív és szegényes eszközökkel... Az akkori hallgatók száma 700 fölé emelkedett, lehetetlen volt a 300 főnyi hallgatóságot is alig befogadó tanteremben az előadásokat megtartani, mert amíg más előadásokra a hallgatóságnak csak egy töredéke szokott volt eljárni, Pekár Mihály előadásain mindenki jelen volt." (4). A budapesti egyetem, ahol csaknem húsz évet töltött, 1916-ban magántanárává választotta.

1914 nyarától az orvosi és természettudományi ügyek kultuszminisztériumi referenseként felkérést kapott a pozsonyi és debreceni egyetemek felállításával kapcsolatos szervezőmunkára. Ő lett a Pozsonyi Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem első orvoskari dékánja. A cseh megszállás után Pozsonyból menekülni kényszerült, mindenétől – így könyvtárától is – megfosztott egyetem Budapestre, majd Pécsre költöztetésének kulcsfigurájává, mozgatórugójává vált. „Egy évtizeden belül négyszer kellett egyetemalapításban részt vennie." (6). Időt, fáradságot nem kímélve harcolt az egyetem érdekeiért, életben maradásáért. „A hontalanság és hányattatás idejében mindenféle feladatot vállalt, csak azért, hogy az egyetem jövőjét biztosítsa és hogy az elhelyezkedési nehézségeket csökkentse. Budapesten például négy évig egyedül vezette az egyetem gazdasági hivatalát az egész pénzkezeléssel együtt." (3). Talán e ténynek is köszönhető, hogy 1920 novemberében, az intézetek és klinikák felállításával kapcsolatos előre nem látható kiadásokra, valamint könyvtárbeszerzési célokra, a Vallás- és Közoktatásügyi Minisztérium által leutalt egymillió korona ténylegesen könyvtári célra is fordítódott. Ezen időszaktól datálható többek között az egyetem intézeti könyvtárinak egész sora.

Hogy az „árva leány"-ként (5) is emlegetett egyetem Pécsett 1923 októberében viszonylag zökkenőmentesen, a legfontosabb felszerelések, könyvtárak birtokában kezdhette meg működését, döntően Pekár Mihály fáradozásának köszönhető. Tárgyalásainak eredményeként, Pécs városától nem csupán a klinikák, intézetek céljaira sikerült (igaz, hogy a szerb megszállás alatt jócskán tönkrement) épületeket biztosítani, de például megszerezte a szintén lepusztult, volt „Vadember" szállót, a menza, illetve a leánykollégium számára. Ebben az épületben aztán „megvetette a kollégiumi könyvtár alapját, hogy a szegény sorsú hallgatók a drága tankönyveket kölcsön kaphassák, és gondoskodott szórakozást nyújtó könyvekről is. Egy alkalommal a kollégium felügyelőnőjének piros kötésű könyvet adott át a könyvtárba való besorozás céljából, a könyv az Új Idők Illemkódexe volt – <hadd tanuljanak a huncutok>, tette hozzá Pekár, amikor a könyvet átadta." (1).

Az 1923 októberében végül is Pécsre települő egyetem már saját könyvtári épületbe költözött és „vagonnyi" Budapesten gyűjtött könyvállománnyal rendelkezett. Ez és a Klimó György pécsi püspök „előrelátásának" köszönhető Klimó-gyűjtemény képezte az egyetemi könyvtár állományának alapját. Klimó György könyvtárát „korát megelőzve közkönyvtárnak tervezte, mely az általa alapítandó egyetemnek lett volna szerves része. A nagy püspök érdeklődése mindenre kiterjedt, könyvtárában theologiai munkák mellett philosophiai, jogi, természettudományi munkák is helyet találtak. Klimó utódai alatt azonban a könyvtár mindinkább egyházi jellegűvé vált és így a többi tudományszakok folytonossága megszakadt." (2). Összességében az említett gyűjteményekről elmondhatjuk, amint azt egy 1925-ös jegyzőkönyv is tanúsítja, hogy az állomány legnagyobb része régi, az oktatás és kutatás szempontjából hasznavehetetlennek minősült. Nem lehet tehát csodálkozni azon, hogy az oktatók és kutatók főként saját intézeteik könyvtárait használták, melyeket próbáltak modern, a kutatás, oktatás, gyógyítás új eredményeit feltáró könyvekkel, folyóiratokkal ellátni. Egyre inkább szorgalmazták azonban egy modern orvosi könyvtár létrehozatalát.

Pekár Mihály maga is egy, a kor színvonalának megfelelő orvoskari könyvtár alapjainak megteremtésén fáradozott. Lelki szemei előtt a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem orvostudományi kara könyvtárának példája lebegett. Ennek érdekében már a kényszerűségből Budapesten töltött évek alatt jelentős mennyiségű könyvet gyűjtött össze, melyek főleg ismerősei nívós magángyűjteményeiből származtak.

Az 1925/26-os tanévben végre kedveztek a körülmények a rég óhajtott orvoskari könyvtár megalakításához. Pekár Mihály, aki mind a tárgyi, mind a személyi feltételek biztosítását szívügyének tekintette, az Élettani Intézet addig gazdasági hivatali célokat szolgáló, két elég nagy és erre a feladatra alkalmas helyiségét ajánlotta fel a mintegy 70 ládányi könyv számára. Február 19-én, gróf Klebelsberg Kuno kultuszminiszternek írt levelében (7) arra kért engedélyt, hogy a betölthető állások közül egy „kezelői állást" az 1926 tavaszán megalakított orvoskari könyvtár számára foglalhasson le. A könyvtárat Tóth Lajos államtitkár iránti tiszteletből és annak engedélyével Tóth Lajos Könyvtárnak nevezte el, igazgatói teendőit magára vállalta és haláláig ellátta. A folyamatosan fejlesztett állományról egy 1938-as jelentésből (8) kapunk képet. Ekkor már a Várkonyi Nándor által készített katalógusokból tájékozódhattak az érdeklődők a mintegy 22 000 kötetnyi állományról. A Tóth Lajos Könyvtár megalapításával Pekár Mihály megteremtette a jelenlegi Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum Könyvtárának (2000. január 1-jéig Pécsi Orvostudományi Egyetem Központi Könyvtára) alapjait.

A hálás utódok e szerény írással a nagy elődre kívánnak emlékezni, főhajtással tisztelegni emléke előtt, akinek alakját Dudits Andor festőművész is

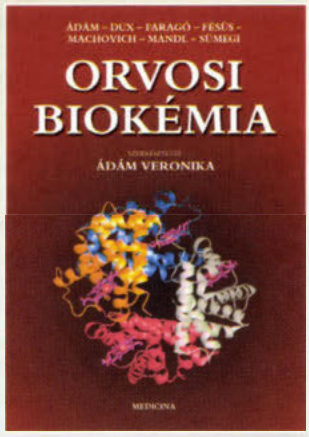
megörökítette a Pécsi Tudományegyetem auláját díszítő freskón. A festmény a pécsi egyetem 1367-es alapítását ábrázolja. A képen Pekár Mihály alakja az orvoskar képviselőjeként látható és – biztosra vesszük, hogy nem véletlenül – kezében könyvet tart...

IRODALOM: 1. *Ángyán J.:* Pekár Mihály az ifjúság barátja. In Pekár Mihály emlékezete: 1871–1942. Kis Akadémia, Budapest, 1944, 147-148. old. – 2. *Entz B.:* Az Erzsébet Tudományegyetem és Pekár Mihály. In Pekár Mihály emlékezete: 1871–1942. Kis Akadémia, Budapest, 1944, 121. old. – 3. *Förster R.:* Megemlékezés Pekár Mihályról a Kis Akadémia 1942 november 9-iki összejövetelén. In Pekár Mihály emlékezete: 1871-1942. Kis Akadémia, Budapest, 1944, 10. old. – 4. *Hortobágyi B.:* Budapesti Egyetem Élettani Intézetében. In Pekár Mihály emlékezete: 1871-1942. Kis Akadémia, Budapest, 1944, 25. old. – 5. *Ladányi A.:* Klebelsberg felsőoktatási politikája. Argumentum, Budapest, 2000, 34. old. – 6. *Lénárd L.:* 125 éve született Pekár Mihály. In A 800 éves magyar orvosképzés. Szerk.: Benke József. Pécs, 1996. 45. old. – 7. Magyar Országos Levéltár K 636-1926-15-16632 VKM 183. – 8. PTEK irattára. Jelentés: Méltóságos dr. Pekár Mihály egyet. nyilv. r. tanár úrhoz az Erzsébet Tudomány-Egyetem Tóth Lajos-könyvtárának felállításáról és katalogizálásáról. 1938. június 15.

Ódorné Gracza Tünde

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika



A tankönyv tartalmazza az alapvető biokémiai ismereteket, a szervezetet felépítő molekulák egyszerű leírásától a folyamatok szabályozásáig. A szerzők összefoglalják a gyakorlati orvostudományban is egyre nagyobb jelentőségű molekuláris biológia tudásanyagát. Az orvostanhallgatókon kívül jó szívvel ajánljuk a könyvet azoknak az érdeklődő orvosoknak is, akik szakmájuk egy-egy problémájának megértéséhez szeretnék megismerni a molekuláris történéseket, vagy egyszerűen csak képet kívánnak kapni arról, hogy meddig jutott a biokémia az életfolyamatok megismerésében azóta, hogy elhagyták az egyetemet.

Formátum: 202 × 285 mm
Terjedelem: 600 oldal
Bolti ár: 6980 Ft



Acsády György • Nemes Attila
Az érsebészet tankönyve

A szerzők az érsebészet történetének, az erek ontogenetikájának és szövettanának, kórszövettanának, kórélettanának, az érbetegségek diagnosztikájának leírása után összefoglalják az érsebészeti műveleteket és eszközöket, majd az egyes területek részletes ismertetése következik: a supraaorticus erek, a krónikus felső végtagi érbetegségek, az aneurysmák, a zsigeri verőérbetegségek, az alsó végtagi obliterativ verőérbetegségek, az akut verőérbetegségek és végül a vénás rendszer betegségeinek sebészeti kezelése. Minden fejezetben, különösen a sebészeti eljárások részleteivel foglalkozókban, számos ábra könnyíti a leírtak megértését. A könyv lehetővé teszi az érsebészet alapjainak elsajátítását, valamint a szakemberek tudásának felfrissítését is.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 324 oldal *Bolti ár:* 3600 Ft

Allergológia

A mogyoróérzékenység természetes lefolyása. Skolnick, H. S., Conover-Walker, M. K., Barnes Koerner, C. és mtsai (Johns Hopkins University, Baltimore, Mount Sinai Hospital, New York, University of Arkansas, Little Rock, USA): J. Allergy Clin. Immunol., 2001, *107*, 367-374.

Eddig úgy tartottuk, hogy a mogyoróérzékenységet (PNA = peanut allergy) nem lehet kinőni. Újabb adatok *(Hourihane* – BMJ, 1998.) arról szóltak, hogy az esetek 9,6%-ában mégis megszűnik a PNA.

A szerzők 223 mogyoróallergiás beteget vizsgáltak, 4–20 év közötti életkorban, 63%-uk fiú, 37%-uk lány volt. A betegeket 4 csoportba osztották: 1. mogyoróspecifikus IgE-(PN IgE-) szint < 20 kU/l, mogyóróterheléskor tünetek már nem jelentkeztek (48 fő), 2. PN IgE < 20 kU/l, terheléskor még pozitív reakció volt (37 fő), 3. PN IgE > 20 kU/l, biztonsági okokból terhelést nem végeztek (97 fő), 4. PN IgE < 20 kU/l, de a szülők nem egyeztek bele a mogyóróterhelés elvégzésébe (41 fő).

A mogyóróterheléskor pozitív reakciót mutató betegeknek szignifikánsan magasabb volt a PN IgE-szintje, mint a negatív csoportnak (2,06 vs. 0,69 kU/l, p = 0,009). A mogyóróterhelésre került gyermekek közül a PNA diagnózis felállításakor 54-nek volt 10 kU/l-t meghaladó PN IgE-szintje, közülük mindössze 2 nőtte ki az allergiát (4%). Összességében kb. 20% esetében szűnt meg az érzékenység. Más vizsgálatokban azt találták, hogy a mogyoróallergénnel végzett bőrpróba pozitivitása esetén a terhelés mindössze 33%-ban lesz pozitív. Ezzel szemben 6 esetben negatív PN IgE és 2 esetben negatív PN IgE és negatív bőrpróba mellett is pozitív volt a terheléses vizsgálat, átmeneti urticáktól több szervrendszerre kiterjedő súlyos reakciókat észleltek. Ezért a szerzők (is) hangsúlyozzák az orvosi felügyelet mellett történő terheléses vizsgálatok fontosságát. A betegek mindössze 5%-ának volt kizárólag PNA-ja, 88%-ukban más atópiás betegség (asthma bronchiale, rhinitis allergica, atópiás dermatitis) is előfordult. A terheléskor még pozitív reakciót mutató csoportban magasabb volt az ekzema gyakorisága, illetve a több szervrendszerre kiterjedő tünetek megjelenése. Egyéb ételallergiák tekintetében (76%-ban fordult elő) magas volt a többszörös érzékenység aránya, ezeket az egy ételt érintő allergiákhoz képest jóval kevésbé „nőtték ki": tojásérzékenység gyakorisága 55%-ról 39%-ra, tejé 41-ről 30%-ra, dióé 40-ről 39%-ra, szójáé 15-ről 5%-ra, hüvelyeseké 4-ről 3%-ra csökkent.

A szerzők vizsgálataik alapján megállapították, hogy a PNA átlagosan 20%-ban az életkor előrehaladtával megszűnik, ennek nagyobb a valószínűsége, ha a mogyoróspecifikus IgE értéke a diagnózis felállításakor 10 kU/l alatt van, de évente specifikus. IgE-meghatározásra és ellenőrzött körülmények között végzett terheléses vizsgálatokra szükség van.

Hidvégi Edit dr.

Belgyógyászat

A sarcoidosis szokatlan esete. Cathébras, P. és mtsai (Department of Internal Medicine, Hopital Nord, Saint-Etienne Cedex. Laboratory of Enzymology, Hopital Michallon, Grenoble, Franciaország): Lancet, 2001, *358*, 294.

Egy 34 éves nőt 4 éves korában tbc, vagy sarcoidosis gyanúja miatt vizsgáltak. 26 évesen perianalis granulomája (Crohn-betegség), 20 és 27 éves korban pneumoniái voltak. 33 évesen egészséges ikreket szült. 8 hónap múlva hasa megduzzadt. Az UH-vizsgálat hepatosplenomegaliát és lymphadenopathiát igazolt. Cholestasist és hypergammaglobulinaemiát is észleltek. Egy hónappal később a májbiopsia a sarcoidosisnak megfelelő granulomatosus hepatitist írt le cholangitissel.

Két hónap múlva bal mellkasi fájdalma jelentkezett köhögés és láz nélkül. A röntgen a bal tüdőben alveolaris beszűrődést mutatott. A bronchoalveolaris lavage sarcoidosist igazolt. Corticosteroidot adtak.

Hat hét után magas láza lett, köhögött és mellkasi fájdalma volt. A röntgenvizsgálat beszűrődést jelzett a bal alsó tüdőlebenyben. A bronchoalveolaris lavage aspergillosist derített ki. Amphotericint és itraconazolt adtak. A beteg állapota hónapok alatt javult.

A lezajlott súlyos infekciók és a granulomatosis „krónikus granulomatosus betegségre" utalnak. Ezt bizonyították a granulocytafunkció tesztek, amelyek szerint a granulocyták nem termelnek szuperoxidot, következményes viszszatérő bakteriális és gombás fertőzésekkel. Ezt az öröklött rendellenességet legtöbbször 5 éves kor előtt, de az autoszomális recesszív alakot néha csak időskorban ismerjük fel.

A visszatérő infekciók maradandó szövet-granuloma képződéséhez vezetnek. A leggyakoribb gyulladásos szövődmények a cutan granulomák és a Crohn-betegségre emlékeztető gyulladásos bélbetegség. Az akut gyulladásos szövődmények jól reagálnak szisztémásan adott szteroidra, de a májgranulomák tartós kezeléséről még keveset tudunk.

[Ref.: A sarcoidosis különböző antigénre adott nem specifikus szöveti reakció. Klinikailag sokféle álarcban jelentkezhet. A granulomatosus sarjadék szöveti képe a tuberculumra hasonlít. Epitheloid, többmagvú óriássejtek és lymphocyták alkotják. Nem sajtosodik el. A göbcsék elhegesedhetnek, de spontán is gyógyulhatnak.]

Kollár Lajos dr.

19 éves török nő recidiváló hasi fájdalmakkal és lázzal. Ascherl, J. és mtsai (Zentralklinikum Augsburg, III. Med. Klin., Stenglinstr. 2. D-86156 Augsburg, Németország): 2001, *42*, 1156-1160.

1954-ben *Sheppard Siegal* közölte „benignus paroxysmalis peritonitis" megjelöléssel elsőnek azt a kórképet, amelyet azóta familiáris földközi-tengeri láz névvel jelölünk (Ann. Intern. Med., 1945, *23*, 1-21.). Livneh, A. és munkatársai 1997-ben ennek a betegségnek pontosabb kritériumait határozták meg, s azóta az irodalom rájuk hivatkozik elsősorban (Arthritis Rheum., 1997, *40*, 1879-1885.).

Az augsburgi szerzők egy olyan 19 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik, aki vérrokon családból származott és az elmúlt 7 évben többször voltak hetente-hónaponként megjelenő, néhány napig tartó és spontán

szűnő hasi fájdalmai lázzal. Később a fájdalom a test egyéb régióiban is jelentkezett és hasmenések is társultak hozzá. Nyolc eddigi intézeti felvétele során a betegség lényegét nem tudták felfedni, appendectomiára is sor került. Hasi migraine, porphyria lehetőségét kizárták, a laboratóriumi vizsgálatok gyulladásos megbetegedés mellett szóltak, néhány éve enyhébb splenomegaliát is találtak.

A szerzők intézetébe került betegen a diffúzan érzékeny hason kívül más fizikális eltérést nem észleltek 38,5 °C temperatura mellett. A laboratóriumi adatok ugyancsak negatívak voltak néhány gyulladásra utaló érték kíséretében. A további vizsgálatok közül a hasi UH megerősítette a lépmegnagyobbodást, egyéb eltérést a hasban nem találtak. Az elvégzett nőgyógyászati vizsgálat is negatív volt. Az eddigi adatok alapján felmerült a familiáris földközi-tengeri láz betegség lehetősége, ezért molekuláris genetikai vizsgálatokra is sor került. Ennek segítségével 2 mutáció is kiderült (glutaminsav és aszparaginsav cseréje, továbbá fenil-alanin és leucin cseréje a 2-es és az 5-ös exonon). Mindezek alapján a gyanú beigazolódott, és a nőbeteg férfi testvérének genetikai analízise is kimutatta mindkét mutációt.

A földközi-tengeri láz géndefektusa (csak a neutrophil granulocytákban szintetizálódó proteint kódoló, ún. marenostrin/pyrin-gén) felelős a mutációkért, s elsősorban a Földközi-tenger mellékén, a keleti részen lakó népek között fordul elő (észak-afrikai zsidók, örmények és Izraelben élők, heterozygota gyakorisága 9–12–20%).

A gyulladásra utaló laboratóriumi vizsgálatok eredményeit is figyelembe véve ciprofloxacin és tüneti symptomás analgeticus terápiát kezdtek, melynek hatására 3 nap alatt minden panasza megszűnt (beleértve a lázat is). Perspektivikusan és profilaktikus jelleggel a továbbiakban napi 1 mg colchicin szedését javasolták, amelyik a betegségben előforduló veseamyloidosis kialakulását képes kivédeni. A gyógyszer rendszeres szedése és a proteinuria kontrollja szükséges.

Iványi János dr.

Bőrgyógyászat

A Crohn-betegség cutan megnyilvánulása. Bröcker, E. B. (Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Universität Würzburg, Németország): Der Hautarzt, 2001, *8*, 744.

A m. Crohn idült gyulladásos bélbetegség, epitheloid sejtgranulomákkal és többmagvú óriássejtekkel. Az emésztőcsatorna minden szakaszán felléphet. A gyomor-bél tractuson kívül megnyilvánulhat bőrtünetek, episcleritis, arthritis, ankylosist okozó spondylitis, primer sclerotizáló cholangitis és pyosalpinx alakjában. A bőrtünetek 22–44%-ban fordulnak elő és hónapokkal-évekkel megelőzhetik a bélzavarokat. Ezek lehetnek direkt cutan granulomatosisok vagy fekélyek, vascularis reakciók (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, cutan polyarteritis nodosa), furunculosis és malabsorptiós jelek (szerzett Zn-hiány).

A leggyakoribb bőrmegnyilvánulás a perianalis és peristomalis ulceratio, fistula és abscessus. A direkt cutan jelek kiindulhatnak közvetlenül a végbélnyálkahártyából, vagy lehetnek egészséges bőrrel elválasztott ún. „metastaticus" m. Crohn területek.

Metastaticus formaként igen ritka bőrmanifesztáció a vulva kétoldali oedemája és a hereoedema. Az előbbiből eddig 24 esetet írtak le. A differenciáldiagnosztikában szóba jöhetnek más pyogen és granulomatosus infekciók: tbc, tercier syphilis, sarcoidosis, lymphogranuloma venereum és actinomycosis.

A cutan m. Crohn rosszabbul reagál gyógyszeres vagy sebészi terápiára, mint a gastrointestinalis alak: antibiotikumok, szteroidok, immunszuppresszív szerek, a laesiók debridementje és vulvectomia. Jó eredményt értek el sulfasalazin, metronidazol és ezek kombinációjával, mesalacinnal, prednisolonnal és azathioprinnel. Recidívára minden terápia után számítani kell, ezért óvatosak legyünk a nagyobb sebészi beavatkozásokkal. A szisztémás kezelést legalább 18 hónapig folytatni kell.

A szerzők által ismertetett beteg sulfasalazint kapott. Ezt követően csak egyszer volt véres hasmenés, de pancreatitise alakult ki. Az elhúzódó betegség fibrosis kifejlődésével jár, ezért sebészi beavatkozás szükséges. A korai diagnózissal megelőzhetjük az irreverzíbilis elváltozásokat.

Kollár Lajos dr.

Infliximab monoterápia hatékonysága és biztonsága plakk típusú psoriasisban: randomizált vizsgálat. Chaudhari, U. és mtsai (UMDNJ-Robert Wood Johnson Med. School, New Brunswick, USA): Lancet 2001, *357*, 1842.

A psoriasis vulgaris (PV) a populáció 1–3%-át érinti az Egyesült Államokban és Európában. A kiterjedt betegség szisztémás kezelésére használatos szerek, eljárások nem minden beteg esetében eredményeznek tünetmentességet és toxikus (ciclosporin A, methotrexat), valamint daganatkeltő (PUVA) mellékhatásokkal kell számolni. Igény van hatékony és hosszú távú alkalmazás mellett is biztonságos kezelési lehetőségekre. A PV kezelésében – az eddigi ismeretek alapján – aktivált T-sejtek, ill. a belőlük felszabaduló kemokinek és citokinek (köztük a TNF-α) játszanak központi szerepet.

Az infliximab egy kiméra monoklonális anti-TNF-α antitest, amit rheumatoid arthritis és Crohn-betegség kezelésére engedélyeztek az Egyesült Államokban és Európában. A szerzők 33 plakk típusú PV-ban szenvedő beteget kezeltek 5 mg/kg, illetve 10 mg/kg infliximabbal, valamint placebóval kéthetes időközönként hat héten át. A kezelt betegek bőrállapotát a kezelés megkezdését követően tíz héten keresztül követték és értékelték a PASI- (Psoriasis Area and Severity Index) score, PGA- (Physician's Global Assesment) értékelés, valamint fotók segítségével. Minden kezelési csoportba 11–11 beteget választottak randomizáltan.

A PGA értékelés az 5 mg/kg infliximabbal kezelt betegcsoportnál 82%-ban, a 10 mg/kg-al kezelt betegek között 91%-ban mutatott jó, kiváló vagy tünetmentes jellemzőt a tízhetes vizsgálati periódus végén. A placebót kapott csoportban a PGA-értékelés csak a betegek 18%-nál mutatott az előbbihez hasonló látványos javulást. Az 5 mg/kg infliximabbal kezelt betegek 82%-ánál és a 10 mg/kg adaggal kezeltek 73%-nál a PASI-score legalább 75%-os javulást mutatott. A placebót kapott betegek között a hasonló mértékű javulás csak 18%-ban fordult elő.

A vizsgálat során súlyos mellékhatás nem jelentkezett. A kezelt betegek fejfájásról számoltak be a leggyakrabban, illetve két betegnél a kezelés során ANF pozitivitás alakult ki.

A szerzők szerint a vizsgálat egyrészt bizonyítja, hogy az infliximab hatásos terápiás alternatíva lehet PV-ban, ha további vizsgálatok a szerrel végzett hosszú távú kezelés hatékonyságát és biztonságosságát igazolják. A vizsgálat eredményei másrészt alátámasztják a TNF-α központi szerepét a betegség bőrtüneteinek létrejöttében.

Sebők Béla dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Szoptatás hatása a kisgyermekkori túlsúlyosságra. Hediger, M. L., Overpeck, M. D., Kuczmarski, R. J., Ruan, W. J. (Division of Epidemiology, Statistics and Prevention Research, NICHD/NIH, Bldg 6100, Room 7803, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892-7510, USA): JAMA, 2001, *285*, 2453-2460.

A csecsemők táplálására a női tej a szükséges és megfelelő, annak a növekedésre és fejlődésre, az immunvédekezésre való hatásai miatt. A legalább 4 hónapig tartó kizárólagos szoptatás sok súlyos akut és krónikus betegség, például hasmenés, alsó légúti fertőzések, húgyúti fertőzések, otitis media és asthma előfordulásának veszélyét csökkenti. Azon csecsemők kognitív fejlődése is gyorsabb, akiket 6 hónapig, vagy tovább is szoptattak. Rövidebb és kevésbé intenzív szoptatási periódus kevésbé protektív. Egyes nézetek szerint a szoptatásnak védő hatása lenne a kisgyermek- és serdülőkori túlsúly kifejlődése ellen.

A túlsúly az Egyesült Államokban a korai gyermekkorban is növekvő probléma lett. A szerzők azt vizsgálták, hogy a szoptatás és időtartama társul-e az USA-ban született kisgyermekek nemzetileg reprezentatív mintájában a túlsúlyossá válás veszélyének csökkenésével. Az 1988–1994-es felmérés (NHANES III) adatait használták fel.

Csecsemőkor és 3–5 éves kor között a táplálékfogyasztás és a fizikai aktivitás hatása a kisgyermekkori súlyra valószínűleg nagyobb, mint a csecsemőtáplálásé, de a NHANES III keresztmetszeti vizsgálat, ezért ilyen fontos viselkedési adatok nem állnak rendelkezésre benne ebben a közbeeső periódusban. Mellesleg azok a gyerekek, akik BMI-jük nadírját (mélypont) 6 éves koruk előtt érték el, ki vannak téve a túlsúly fokozott veszélyének.

Az NHANES III-t a korábbi vizsgálatokkal összevetve a 4–5 éves gyerekek, különösen a lányok és a mexikói amerikaiak túlsúlyossága nőtt. Azt figyelték meg, hogy a túlsúly prevalenciája magasabb volt a fiatal lányoknál, mint fiúknál, és ez a trend az iskoláskor előtti évektől a felnőttkorig fennáll. Ebből a szempontból a szoptatás propagálásának különös jelentősége lehet, ha ezt a trendet visszafordíthatja.

2685 USA-ban született 3–5 éves gyerek adatait vizsgálták (születési adatok, súly, magasság, csecsemőtáplálás módja). A vizsgálatban a gyerekek testsúlyát és magasságát a standard antropometriai technikával mérték. A testtömegindexet (BMI) kiszámították, az életkor szerinti BMI-percentiliseket használták. A konszenzus hiánya ellenére még mindig a BMI a világszerte használatos standard a gyermekkori túlsúly meghatározására. A magasság és a súly megbízható mérésén alapul, és a korai gyermekkorban is jól korrelál a kövérséggel. A 95-ös percentil a felnőttekben 30,0-as BMI-nek, vagy a kövérség (obesitas) 2. fokozatának felel meg.

Ha a BMI 85–94 percentil között volt, akkor a gyermekekre és serdülőkre érvényes irányelvek szerint túlsúly miatt veszélyeztetettnek nyilvánították (being at risk of overweight – ROV), 95, vagy annál többnél túlsúlyosnak (overweight – OV). A kisgyermekeket nem bélyegezték kövérnek klinikai értékelés hiányában még 95 felett sem. A gyermekek 11%-át a túlsúlyossá válásra veszélyeztetettnek (ROV) és 8,2%-át túlsúlyosnak (OV) minősítették, utóbbi a 3–5 éves lányokat fenyegette.

A szoptatás protektív hatását nehéz elkülöníteni attól a sok egyéb tényezőtől, amelyek még a gyermek fejlődésére és növekedésére hatással vannak, mint a fajta/etnikum, anyai kulturáltság, anyai testméretek, születési súly. Ezek szintén hozzájárulnak a szoptatás kezdeményezéséhez és időtartamához.

A demográfiai, anyai és perinatalis jellemzők alapján különbség volt a kizárólagos szoptatás időtartamában.

A megvizsgált mintából 46%-ot soha nem szoptattak, közel 25%-ot 2 hónapig, vagy rövidebb ideig kizárólagosan szoptattak, és kb. 10%-ot kizárólag csak szoptattak 3–5 hónapig, 6–8 hónapig és 9 hónapig, vagy tovább. A szilárd étel bevezetésének időpontja kb. a minta felében megfelelt az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia csecsemőtáplálásról szóló ajánlásának (4–6 hónapos kor).

Számításaik szerint az ROV (BMI 85-95 percentilis) előfordulásában 37%-os szignifikáns csökkenés volt, ha a csecsemőt valaha is szoptatták, de csak 16%-os csökkenés a túlsúlynál (OV-BMI 95 percentilis felett). Egyik sem tűnt azonban dózisdependensnek.

Az anya egyidejű BMI-je a csecsemő táplálásával függött szorosan össze. Kissúlyú anyák rövidebb ideig szoptattak, mint a normál súlyú anyák, 50%-os túlsúlyon felüli és kövér anyák pedig egyáltalán nem szoptattak.

A kizárólagos szoptatás tartama és a gyermek BMI-je közötti szoros asszociáció hiányát lineáris multiplex regressziós modellben bizonyították, ahol a szoptatás időtartamát (hónapokban) alkalmazták, hogy megadják előre a gyermek BMI-jét. Illesztették a fajta/etnikum, nem, korcsoport, születési súly, anyai BMI és a szilárd étel bevezetésének ideje szerint. A kizárólagos szoptatás hossza szerint enyhe csökkenés volt a gyerek BMI-jében, de nem szignifikáns. Ugyanakkor a szilárd táplálék bevezetésének időzítése a túlsúly veszélyének 0,1%-os csökkenésével társult minden késleltetett hónappal.

Másfelől voltak olyan tényezők, amelyek szignifikánsan összefüggtek a gyermek túlsúlyával a modellben. A non-hispán fehér gyerekekkel összehasonlítva a mexikói amerikai gyerekek szignifikánsan veszélyeztetettebbek voltak túlsúlyra.

A gyermek BMI-jének legjobb előrejelzője az anya egyidejű BMI-je volt. Közepesen fokozott rizikója volt az ROV-ra azoknak a gyerekeknek, akiknek anyja túlsúlyos volt, de közel háromszorosára nőtt ez a valószínűség, ha az anya kövér volt. A gyermekkori túlsúly (OV) közel 3-szor nagyobb valószínűséggel jött létre, ha az anya túlsúlyos volt és 4-szer gyakoribb volt az anya kövérsége esetén.

Vizsgálataik adatai nem támogatják azt az állítást, hogy a szoptatás és időtartama szükségszerűen védene a kisgyermekkori túlsúly (OV) ellen, ugyanakkor van valamelyes védő hatása a túlsúlyra való veszélyeztetettséggel (ROV) szemben. Az anyai kövérség (sejthetően hasonló étkezési és aktivitási szokások miatt) messze felülmúlja a csecsemő táplálási módját, mint rizikófaktort.

Azok az adatok, hogy a túlsúlyos és kövér anyák valószínűleg kevésbé is szoptattak, az anyai túlsúlyos állapot szinergetikus hatására utal, amely a szoptatás hiányával kombinálódva eredményezi ezen anyák gyerekeinél a rizikót a túlsúlyra.

Tudjuk már, hogy milyen fokig tekinthető genetikusnak, avagy a közös diétás és aktivitási szokások folyományának egy család hajlama a kövérségre, ezért valószínűtlen, hogy a szoptatás egyedül elégséges lenne ilyen helyzetben megelőzni a túlsúly kialakulását.

Nem lehet eléggé komolyan hangsúlyozni ugyanakkor, hogy milyen sok kedvező hatása van a szoptatásnak, amelyek a csecsemőtáplálásban az első választássá emelik. A kizárólagos szoptatás hosszának nyújtása ugyanakkor nem tűnik védő hatásúnak a kisgyermekkori túlsúly ellen, és a prevenció-

ban nem olyan hatékony, mint a családi tényezők megváltoztatása.

[Ref.: Egy csecsemő- és gyermekgyógyász szívéhez amúgy is közel áll a szoptatás ügye, Magyarország közismert cardiovascularis halálozási adatai pedig rendkívüli jelentőségűvé avatják a referált dolgozatot. A Lancet 2001. február 10-i számában jelent meg Singhal és mtsai *munkája, akik olyan 13–16 éves volt koraszülötteket vizsgáltak, akiknél magasabb vérnyomásértékeket mértek, és ezt azzal hozzák összefüggésbe, hogy csecsemőkorukban nőitej helyett tápszert kaptak. A dolgozathoz sok hozzászólás érkezett a későbbiekben. Közöttük* Roberts, S. *szükségesnek találja az igen hosszú követéses vizsgálatokat időre születettekről is, mert kevés klinikai adat áll rendelkezésre ebben a vonatkozásban. Erre különösen azért is szükség van, mert a magas vérnyomás köztudottan a cardiovascularis betegségek (CVD) egyik rizikófaktora, korai mortalitást vonva maga után. Ki kell tehát terjeszteni a vizsgálatokat egyéb ismert rizikótényezőkre is. Mindazonáltal bizonyítottnak látja a tápszerek káros hatását a cardiovascularis rizikófaktorokra, mert rímel arra az idősebb felnőtteken tett megfigyelésre, hogy akik tápszert kaptak női (anya-) tej helyett csecsemőkorukban, azoknak fokozott a mortalitása.* Visioli és mtsai *a női tej n-3 zsírsavgazdagságával (szemben a tápszerekkel) hozzák összefüggésbe a szoptatottak későbbi életében az alacsonyabb vérnyomást az n-3 zsírsavak jól ismert cardioprotektív hatásának köszönhetően.]*

Rodé Magdolna dr.

Dietétika

A cukorral édesített italok fogyasztása és a gyermekkori kövérség közötti kapcsolat: prospektív tapasztalati elemzés. Ludwig, D. S., Peterson, K. E., Gortmaker, S. L. (Dept. of Med. „Child" Hosp., Boston, MA, 02115, USA): The Lancet, 2001, 357, 505.

A gyermekkori kövérség prevalenciája az USA-ban 100%-kal nőtt 1980 és 1994 között. A gyerekek 24%-ának a BMI-je a 85-ös és 11%-ának a 95-ös percentil felett van mind kor, mind nem szerint. Különböző környezeti és szociális faktorokat, illetve a diétát és a fizikai aktivitást jelölték meg olyan kiváltó okként, amelyek kövérséghez vezethettek. Ilyen faktor a cukorral édesített italok fogyasztása is, amely azonban csak kis figyelmet kapott *[Ref.: feltehetőleg nálunk is]*.

Az USA-ban a túlsúly manapság a gyermekorvosoknak is mindennapos problémája. Habár a kövérségepidémia valószínűleg multifaktoriális, adataik azt mutatják, hogy az okok között a cukorral édesített italok fogyasztása is fontos meghatározó faktor lehet. Jelenleg a hozzáadott cukor fő forrását az étrendben az alkoholmentes (soft) italok képezik. Az US Department of Agriculture (USDA) adatai szerint a soft italfogyasztás csaknem 500%-kal nőtt az elmúlt 50 évben. 1989–1991-től 1994–1995-ig a teljes populációban a soft italok fogyasztása 195-ről 275 ml-re, a serdülő fiúk között 345-ről 570 ml-re emelkedett.

Az amerikaiak fele és főleg a serdülők (lányok 65%-a és fiúk 74%-a) naponta fogyaszt ilyen italokat, amelyek többsége cukorral és csak ritkábban mesterséges édesítőszerrel édesített. Ez serdülő lányoknál naponta 36,2 g, fiúknál 57,7 g cukrot jelent, ami meg is haladja az USDA által az összes hozzáadott cukorból 1 napra javasolt mennyiséget.

Iskoláskorú gyermekek összes energiabevitele pozitívan függ össze üdítőital fogyasztásukkal, ami az illesztett nem fogyasztók napi 7650 kJ értékével szemben az naponta átlagban 265 ml-t vagy többet fogyasztókban 8435 kJ. Az iskolások átlagosan 265 ml vagy több üdítőitalt isznak naponta, ezzel mindennap 835 kJ-lal több energiát fogyasztanak el, üdítőitalt nem fogyasztó társaikhoz képest.

Ez az emelkedés az üdítőitalok fogyasztásában egybevág a gyermekkori kövérség előfordulásában tapasztalt szekuláris emelkedéssel, mégis szükséges a cukorral édesített ital fogyasztásának a testtömegre kifejtett hosszú távú hatásának prospektív vizsgálata. A szerzők azt feltételezték, hogy a kövér gyermekek számának emelkedése részben a cukorral édesített italok fogyasztásának rovására írható. Az volt a céljuk, hogy meghatározzák az összefüggést egyrészt a cukorral édesített italok fogyasztása és a BMI változása között, másrészt a kövérség incidenciáját iskolás gyermekek körében 2 tanév során.

Az elemzésbe 548 etnikailag is különböző iskolás gyermeket vontak. Az adatokat Boston 4 közösségének iskoláiban folyó Planet Health intervenciós és kiértékelő projektjéből vették és 5 kontroll iskolából választottak hozzá gyerekeket, akik a kövérséget csökkentő életmódprogramban nem vettek részt. 1995. októbertől 1997. májusig 19 hónapon át tanulmányozták szokásaikat. Komplett adatok 548 gyerekről jöttek össze. Kiinduláskor átlagos életkoruk 11,7 év volt, lány 48%, fehér: 64%, 15% hispán, 14% afro-amerikai, 8% ázsiai, 8% amerikai indián vagy egyéb. Az alapelképzelés szerint a cukorral édesített italok fogyasztása direkt módon előrevetíti a BMI emelkedését 2 év alatt.

Hatodik osztály kezdésekor (1995. október) és hetedik osztály végén 1997 május vették fel az antropometriai adatokat. Kiszámították a BMI-t (kg/m^2), és a BMI és triceps bőrredőmérés alapján (összetett indikátor) kövérnek 85 percentil felett tartották a gyermekeket, vagy a felett. A szexuális érettséget nem vizsgálták objektív módon, a menarche statust a lányok saját maguk adták meg.

Az étrendre, a fizikai aktivitásra és a tv-nézési szokásokra tettek fel kérdéseket.

Megbecsülték az üdítőitalok átlagos fogyasztását, a zsírból származó energia arányát százalékát, a teljes energiabevitelhez viszonyítva. A cukorral édesített italfogyasztást az egyes italokra vonatkozóan egy hónapra visszamenőleg értékelték (kólafélék, limonádé, cukrozott gyümölcsital stb). A fizikai aktivitási szokásokat az ún. ifjúsági aktivitási kérdőív (YAQ) segítségével mérték fel, amely 16 tételt tartalmaz. Ennek segítségével becsülték fel a naponta közepes, ill. élénk fizikai aktivitással töltött órák számát az elmúlt hónapban. Séta nem bizonyult értékelhető aktivitásnak.

A tévézéssel, videózással töltött időt egy 11 tételes kérdőívvel mérték fel. A kérdések a tv és video előtt naponta eltöltött órákra vonatkoztak (video és számítógépes játékokkal együtt).

Kérdés, hogy miért mozdítaná elő jobban a cukorral édesített italok fogyasztása a kövérséget, mint más ételfféleségek? A tapasztalat szerint legtöbben a túlzott energiabevitelt rövid távon a következő étkezésnél kevesebb evéssel eredményesen kompenzálják, hosszú távon már a testtömeg változásai fiziológiás adaptációs mechanizmusokat váltanak ki, beleértve az éhséget és az anyagcserét is, melyek célja a kiindulási testtömeg visszaállítása.

Bár nincs egyértelmű bizonyítéka annak, hogy a cukorfogyasztás önmagában hatna a táplálékfelvételre vagy elhízást okozna, hosszas tanulmányok metaanalízise azt mutatja, hogy a folyadék formájában történt energiabevitelt a szervezet kevésbé kompenzálja adaptációs mechanizmusok beindításával, mint ha szilárd étel formájában fogyasztja az energiát.

A vizsgálat során azt tapasztalták, hogy a kövérré válás valószínűsége a gyermekek között

– 1,6-szorosra nőtt minden naponta elfogyasztott doboz, vagy pohár cukorral édesített itallal,

– a cukorral édesített italok kiinduláskori fogyasztása önmagában is összefüggött a BMI változásával,

– a növekvő diétás üdítőital-fogyasztás ugyanakkor negatív kapcsolatban volt a kövérség incidenciájával.

Prospektív analízisük azt mutatja, hogy mind a cukorral édesített ital fogyasztása (már a kiinduláskor), mind a fogyasztás változása, egymástól függetlenül előre jelzi a BMI változását, és a cukorral édesített italok fogyasztása a gyermekek kövérségével összefügg.

Vizsgálatuk értékét korlátozza, hogy a kövérség indirekt mérésével (BMI és a BMI és triceps bőrredő méréséből alkotott összetett indikátor) – bár széles körben használatosak, és jó becslését adják gyermekben az adipositasnak – nem tudták kielégítően követni a testösszetétel változását a vizsgálati idő folyamán, amelyet például a pubertás vagy a mozgásprogram eredményezett.

[Ref.: Manapság az irodalomban a gyermekkori kövérség definíciójában való konszenzus kialakítására tett erőfeszítésekről olvashatunk.]

Rodé Magdolna dr.

Endokrinológia

Antitestek, amelyek gátolják a mellékvesék működését. Vlot, A. J. és mtsai (Departments of Haematology, Radiology and Endocrinology, University Medical Centre, Utrecht, Hollandia): Lancet, 2001, *358*, 382.

Egy 40 éves nő a jobb vena subclavia spontán thrombosisával jelentkezett. Kardiolipin antitesteket és lupus anticoagulanst találtak, de az SLE egyéb klinikai és szerológiai jelei hiányoztak. Kis molekulatömegű heparin- és acenocoumarolkezelés után a tünetek megszűntek.

14 hónap múlva fájt a hasa, hányt, obstipatio alakult ki, fáradt volt és 2 hét alatt 8 kg-ot fogyott. Bőre hyperpigmentált, az epigastrium és a jobb alhas érzékeny. Hypotensiót, hyponatraemiát, hyperkalaemiát, igen magas corticotropin- és igen alacsony cortisolszintet és thrombocytopeniát találtak. A diagnózis primer mellékvese-elégtelenség volt. Hydrocortisont adtak.

A CT megnagyobbodott mellékveséket és a jobb vena iliaca externa thrombosisát mutatta. Ez a kombináció vérzéses mellékvese-infarctusokra utal, amit az MRI megerősített. Lymphomának és tumormetastasisnak radiológiai jelei nem voltak, a tuberculin bőrteszt negatív volt. A terápia acenocoumarol, kis molekulatömegű heparin és iv. hydrocortison volt. A beteg állapota javult.

A 7 hónap múlva elvégzett MRI a bal mellékvesét kissé nagyobbnak találta, a jobb oldalit normális méretűnek. Lupus anticoagulanst és kardiolipin antitestet ismételten kimutattak. A szerzők következtetése: a kétoldali mellékvesevéna-thrombosis bevérzést, majd primer mellékvese-elégtelenséget okozott.

Primer mellékvese-elégtelenséget legtöbbször tbc és autoimmun betegség vált ki. Betegük antikardiolipin antitestjei és a lupus anticoagulans teljesítik a primer antifoszfolipid szindróma kritériumait: általános intravascularis thrombosis thrombocytopeniával.

Tanulság: foszfolipid elleni antitestek és hasfájás, gyengeség, hányinger, fogyás nem specifikus tünetek esetén mellékvese-elégtelenségre is gondoljunk! Ha a mellékvese-thrombosis vagy -vérzés eredete tisztázatlan, foszfolipid elleni antitesteket is keressünk!

Kollár Lajos dr.

Primer hyperaldosteronismus: Túl kevés beteget diagnosztizálunk és operálunk? Gordon, R. D. és mtsai (Endocrine-Hypertension Research Unit, Univ. of Queensland Dept. of Med. Greenslopes Hosp., Brisbane 4120, Ausztrália): World J. Surg., 2001, *25*, 941-947.

Conn 1954-ben írta le, hogy a hypertoniások egy része benignus adrenocorticalis tumoruk eltávolításával gyógyítható. Az elkövetkező 10 esztendőben azonban arra is fény derült, hogy nem minden Conn-szindróma jár hypokalaemiával, és számos esetben hypokalaemia nélkül a hypertoniát nem vizsgálták tovább esetleges hyperaldosteronismus irányában. Majdnem 40 év során a normokalaemiás elsődleges hyperaldosteronismust csaknem elfelejtették és előfordulását a hypertoniás betegeknek kevesebb, mint 1%-ában tételezték fel. Nyilvánvalóvá vált, hogy önmagában a káliumszint viselkedése nem zárja ki a mellékvesetumor lehetőségét s a Brisbane-ban tevékenykedő szerzők a jelen összefoglaló dolgozatukban arra igyekeznek fényt deríteni, hogy milyen módszerekkel lehet a mellékvesetumor pontosabb diagnózisához jutni hypertoniás betegek vizsgálata során.

1981-ben a japán Hiramatsu és munkatársai vezették be szűrővizsgálatra a plazma aldosteron/renin aktivitásának vizsgálatát (Arch. Intern. Med., 1981, *141*, 1589.), és ezzel a hypertoniás betegek aldosteront termelő tumorának incidenciája már 2,6%-ra növekedett. A következő lépés a diagnosztika finomításában a fludrocortison szuppressziós teszt volt, ennek pozitivitása esetén végezték el a mellékvese vénás vérmintájának vizsgálatát, ennek segítségével az oldallokalizáció is könnyebbé vált (nem könnyű beavatkozás).

1991-től a szerzők intézetében minden hypertoniás betegen elvégzik az aldosteron/plazma renin aktivitás vizsgálatot, ennek segítségével az évi 4–600 új hypertoniás betegből az aldosteront termelő tumorok 50-ről 90-re való növekedését figyelték meg. 1993 óta az adrenalectomiákat laparoscopos módon végzik. Ami a tumor lokalizációját illeti, a szerzők tapasztalatai szerint a CT-vizsgálat 80%-ban fedi fel az 1 cm-es átmérőjűnél nagyobb tumorokat, a többi bizonyítása azonban kétséges ezzel a módszerrel. Éppen ezért a szerzők minden mellékvesetumorra gyanús esetben elvégzik a mellékvese vénás véréből az aldosteron- és cortisonszint meghatározását, ettől csak akkor térnek el, ha a hypertoniás beteg kórelőzményében vérzés kockázata kimutatható. A szerzők kellő gyakorlattal 7 év alatt mindkét oldali mellékvesevénát 80%-ban tudták kanülálni, és 397 betegből 98%-ban tudták ennek segítségével a fokozott aldosterontermelést okozó tumor lokalizációját is megadni.

A már említett laparoscopos adrenalectomia előnyét a kisebb fájdalomban, a gyors javulásban és a korai munkába állásban adják meg, bár ennek a műtétnek költségei magasabbak és technikailag is jelentős gyakorlat szükséges hozzá. A szerzők által elvégzett 179 laparoscopos műtét során 8 haematoma (4,5%) volt a jelentősebb szövődmény. A 92 hagyományos módon végzet műtét során viszont 8 hernia (8,7%) mellett 2 beteget (2,2%) el is veszítettek. Az egyik 42 nappal a műtét után cerebrovascularis károsodás miatt, a másik 68 nappal a műtét után felső légúti infectio következtében halt meg.

A nagyszámú megfigyelés alapján a szerzők hangsúlyozzák, hogy minden hypertoniás beteg esetében gondolni kell arra, hogy a betegnek aldosteront termelő mellékvesetumora lehet, s ennek érdekében a vázolt vizsgálatokat el kell végezni. Ezek segítségével lényegesen több mellékvese tumorra derülhet fény és az elvégzett műtétekkel oki terápiára kerülhet sor.

Iványi János dr.

Enzymopathiák

A rekombináns humán α-galaktozidáz. A pótlásos terápia biztonsága és hatásossága Fabry-betegségben. Eng, Ch. M. és mtsai (Desnick R. J. Dept. of Human Genetics, Box 1498, Mount Sinai School of Medicine, Fifth Ave, at 100th St., New York, NY 10029, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 9-16.

[Ref.: A Nelson-féle gyermekgyógyászati tankönyv 1995-ös magyar nyelvű kiadásában a Fabry-betegségről 35 sor van (348. old.), de ez az X-hez kötött recesszív öröklődésű lysosomalis tárolási betegség lényegét pontosan leírja. Ok: az α-galaktozidáz elégtelen működése. A tárolt glikoszfingolipidben két vagy három cukorgyök van, terminálisan α-galaktozil helyezkedik el. Az enzim működésének zavara miatt ez a vegyület elbonthatatlan, ezért tárolódik (vese, szív, bőr). A heterozigóta nőkben praenatalis diagnózisra is van lehetőség, az α-galaktozidáz aktivitását amnionsejt-tenyészetben vagy chorionboholy-biopsiás anyagban meg lehet határozni. A kezelést illetően a tüneti terápiát említi a könyv, a legtöbbször feltartóztathatatlan korai veseelégtelenség veseátültetéssel elodázható.]

A Gaucher-kór 1-es típusában már ígéretes eredmények születtek enzimpótlással. Ennek az ugyancsak lysosomalis tárolási betegségnek eredményes enzimpótlása adta az ötletet a kutatóknak, hogy a Fabry-betegségben is enzimpótlással próbálkozzanak. Ez a betegség gyermekkorban kezdődik, acroparaesthesia, angiokeratoma, cornealis és lencsehomály, hypohydrosis képezik a vezető tüneteket. A globotriaozilceramid és egyéb glikoszfingolipidek lerakódnak a különböző szervek microvascularis endotheljeiben (vese, szív, agy, bőr) és a halál legtöbbször korán és feltartóztathatatlan veseelégtelenségben következik be.

Négy ország (USA, Anglia, Franciaország és Hollandia) Fabry-betegséggel foglalkozó kutatói közös terápiás kísérletet szerveztek 1999-ben; 58 beteget vontak be a terápiába úgy, hogy az első 20 hétben kettős vak, placebokontrollal a betegek minden második hétben rekombináns α-galaktozidáz A-t kaptak 1 mg/testtömeg-kg adagban infúzióban 0,25 mg/perc sebességgel (összesen 11 infúzió). Az előfázis befejezte után valamennyi beteg hasonló módon kapta tovább a szert ugyancsak minden második héten, még 6 hónapon keresztül. Induláskor az enzimpótló és placebo csoportba került betegek főbb klinikai jellemzőikben nem tértek el egymástól (az átlagos életkor 32 ± 9,4, illetve 28,4 ± 11,34 év, túlnyomóan férfi, azonos plazmaglobotriaozilceramid-szint 14,5 ng/ml, nagyjából azonos vesefunkciók). Valamennyi betegnél vese-, szív- és bőrminták vizsgálatára került sor biopsziák segítségével induláskor és a terápia során még 2 alkalommal. Ezekre azért volt szükség, hogy objektív módon lemérhessék a terápia hatásosságát. Elsősorban a renalis biopszia eredményeit vették tekintetbe, de másodlagos végpontként az egyéb szervekből végzett biopsiák segítségével győződtek meg arról, hogy a microvascularis endothelben lerakódott globotriaozilceramid menynyisége hogyan változott. A vizsgálatok során a McGill Pain Questionnaire segítségével arról is tájékozódtak, hogy a betegek életminősége hogy alakult (8 féle aspektust véve figyelembe).

Az ilyen módon nagy körültekintéssel véghezvitt terápiás kísérlet eredményei biztonság és hatásosság szempontjából meggyőzőek voltak, mert az α-galaktozidáz A kezelés hatására már az első 20 hét után szignifikáns javulás volt a capillarisendotheliumban lerakódott globotriaozilceramid mennyiségét illetően, s ez a clearance-hatás a továbbiakban a kezeltek 69%-ában teljes volt, szemben a placebo csoportba tartozók eredményével. Az endotheliális depositumok csökkenése, illetve eltűnése a szív és a bőr vizsgált részeiből ugyancsak szignifikáns volt. A hatásosság mellett a biztonságosság kérdése is megnyugtató volt, az α-galaktozidáz A-val kezeltek között biztonságosság kérdése is megnyugtató volt, az α-galaktozidáz A-val kezeltek között ugyan rigor (az esetek csaknem felében), láz, fejfájás, hidegrázás, valamint fájdalom és hypertonia legalább 10%-ban fordult elő, de mindössze 1 betegen kellett megszakítani a kezelést a 8. infúzió után pozitív bőrteszt jelensége miatt.

Az enzimpótló kezelés hatásossága Fabry-betegségben az elvégzett vizsgálatok alapján egyértelműnek látszik, s a korábban feltartóztathatatlan veseelégtelenség miatt halálra ítélt betegek számára életmentő terápia.

Iványi János dr.

Gasztoenterológia

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) gyógyszeres és sebészi kezelésének hosszú távú kimenetele – Randomizált kontrollált tanulmány. Spechler, J. S. és mtsai (Division of Gastroenterology (111 B1), Dept. of Vetevaus Affaérs Medical Center 4500 S. Lancaster Rd., Dallas, TX 75 216, USA): JAMA, 2001, *285*, 2331-2338.

A GERD gyógyszeres kezelésére az USA-ban évente 5 milliárd dollárt költenek. Ezért egyre jobban elterjed a sebészi – laparoscopos – megoldás, amelyet jelenleg évente 30–35 000 esetben végeznek. A legsúlyosabb szövődmény a nyelőcső-adenocarcinoma, amelynek megelőzéséről még nincs kellő számú értékelhető adat. Egyes tanulmányok szerint a sebészi megoldás után kevesebb a carcinoma és a nyelőcsőfekély. A hosszú távú gyógyszeres kezelés során epés reflux carcinogen lehet, de ezt kellőképpen nem igazolták. A műtét utáni refluxkiújulást 10%-ra teszik. Gyógyszeres kezelésnél 5 éven belül 50%-os a kiújulás. A szerzők intézménye a nyolcvanas években egy randomizált tanulmány során 2 év múlva a sebészi beavatkozás eredményét tartotta jobbnak. Az irodalomban azonban igen kevés a hasonló tanulmány és a hosszabb távú kimenetel sem tisztázott. Ezért 1997–1999-ben ismételten ellenőrizték e beteganyagot. 247 beteget kezeltek 1986-1988 között szövődményes GERD miatt. A betegeket öt csoportra osztották: 1. Barrett-oesophagus *[Ref.: a distalis nyelőcsőben a laphámot columnaris, mirigyes, gyomorszerű nyálkahártya helyettesíti.]* dysplasiával, 2. peptikus nyelőcsőfekély, 3. peptikus nyelőcső-strictura, 4. Barrett-oesophagus szövődmény nélkül, 5. erosiv oesophagitis.

Háromféle terápiás csoportot alakítottak ki: 1. antacid és ranitidin kombináció, melyet szükség esetén metoclopramiddal és sucralfat-tal egészítettek ki, 2. a fenti gyógyszereket a beteg csak panaszok esetén szedte, 3. sebészi kezelés (Nissen-fundoplicatio). A follow-up study-t 1997–1999 között végezték. Az adatbázisból bekérték a betegek adatait és az elhunytak sectiós leletét is.

A GERD tüneteket egy speciális aktivitási index alkalmazásával értékelték, amely pontszám 74–172 között lehetett. 93–110–125 voltak az enyhe, közepes, súlyos GERD határértékei. A score-t a follow-up tanulmány elején a betegek akkori kezelése mellett, majd egyhetes terápiamentes időszakban határozták meg. Az endoscopos képet 4 csoportba osztották: 1. nincs gyulladásos jel a nyelőcsőben, 2. erythema, töredezett nyálkahártya, 3. nyelőcső-erosiók, 4. nyelőcsőfekély(ek). 24 órás nyelőcső-pH-mérést végeztek a betegek

egy részénél. A vizsgálat előtt rákérdeztek az intirefluxkezelés és a gyógyszeres kezelés eredményességére. Vizsgálták a stenosis és a carcinoma kialakulását. Fizikai-szellemi aktivitással kapcsolatos kérdőívet is készítettek. Kaplan- és log-rank analízissel vizsgálták a túlélést a gyógyszeres és sebészi kezelésen átesett betegek között.

Eredmények: A betegek 90%-ánál jutottak hozzá a 10–13 évvel korábbi adatokhoz. 79 beteg halt meg. 239 betegből 129 beteg vett részt a follow-up vizsgálatban (91 gyógyszeresen, 38 sebészileg kezelt beteg). Tehát összesen (az elhunytakkal együtt) 208 beteg adatait értékelték. A túlélési tanulmányban nem volt közvetlen sebészi halálozás. 33-an haltak meg a sebészi és 46-an a gyógyszeres csoportban. Cox-féle statisztikai modellel vizsgálták a túlélést és megállapították, hogy a sebészi csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a túlélés. A halálokok között cardialis volt a leggyakoribb: 20% a gyógyszeres és 48% a sebészi csoportban. Két haláleset volt nyelőcső-carcinoma következtében. Átlagos 7 éves követési idő mellett öt betegben alakult ki nyelőcsőrák. Nem volt szignifikáns különbség a gyógyszeres és sebészi csoport között. A carcinoma-kialakulás rizikójának meghatározásához azonban nagyobb beteganyagra lenne szükség (2 × 460 beteg). Egy tünetmentes betegnél találtak carcinomát. Négy carcinomás betegnél Barrett-oesophagus állt fenn metaplasiával. Az ötödik esetet részletesebben ismertetik. Itt egy kiterjedtebb elváltozás volt, amelyet resecáltak a beteg halála előtt 18 hónappal. Azonban nem lehetett teljes mértékben a resecatumból sem megállapítani, hogy nem a gastrooesophageális junctiora ráterjedő (gyomor) tumor volt-e az elváltozás. Az eredeti tanulmányban 108 betegnél találtak Barrett-oesophagust. A carcinomarizikó itt 1,4%/év, míg a Barrett-mentes csoportban 0,07%/év volt.

A GERD hosszú távú kimenetele: A savas reflux mérésekor 24 órás pH-metriával nem volt szignifikáns különbség a gyógyszeres és a sebészi csoport között, de a betegek jelentős része visszautasította a vizsgálatot (!). A gyógyszeres csoport 92%-a, a sebészi 62%-a szedett rendszeresen antireflux gyógyszereket a korábbi tanulmány óta. A gyógyszeres csoportban 9 betegnél, a sebésziben 6 betegnél (ismételten) végeztek antireflux műtétet. Nyelőcső-strictura a betegek 8, ill. 14%-ában alakult ki. Az elégedettségi kérdőív alapján mindkét csoport nagyobb része (67%, 58%) volt elégedett a kezeléssel. Hasi puffadásról, hasfeszülésről, teltségérzésről, fájdalomról, gyomorürülési zavarról mindkét csoportban azonos arányban számoltak be.

Következtetéseik során megállapítják, hogy nem találkoztak még hosszú távú, randomizált tanulmánnyal a GERD gyógyszeres és sebészi kezelésének kimenetelét illetően. A két csoportot összehasonlítva, szignifikánsan csökkent a sebészi betegek túlélése a 10–13 éves követési idő alatt. A sebészi beavatkozás nem volt közvetlen összefüggésben a halálozással. Azonban további vizsgálatokat igényel, hogy a betegek cardiovascularis halálozásának rizikóját milyen mértékben kell figyelembe venni fundoplicatiós műtétnél. A GERD és a Barrett-nyelőcső egyaránt nagyobb kockázatot jelent nyelőcsőcarcinoma kifejlődésére. Jelen eredményeik azonban a carcinomarizikót alacsonyabbnak találták az irodalomban közöltekkel. Az irodalomban ajánlott 2–3 évenkénti endoscopos kontroll helyet ők öt évenként ajánlanak ellenőrzést Barrett-oesophagus esetében. A carcinoma miatt mortalitás nem különbözött a két csoportban (bár nagyobb betegszám lenne szükséges a statisztikai elemzéshez), a sebészi beavatkozás mortalitása nagyobb ennél. Az operált betegek 62%-a tovább szedte az antireflux gyógyszereket, tehát a műtéttől nem várható tartós gyógyszermentesség. Bár az első tanulmány még a protonpumpagátló gyógyszerek előtti időszakban készült, a betegek azóta az ilyen készítményeket is szedték, a szerzők szerint azért ez nem befolyásolja eredményeiket. A fundoplicatio nyitott vagy laparoscopos formája technikai kérdés, és a közvetlen kórházi kezelés időtartamára és a felépülésre hatással lehet, de nem befolyásolja a hosszú távú eredményeket.

Összefoglalva: A szerzők e betegek 10–13 éves követése során megállapították, hogy a szövődményes GERD műtét nélkül tartós gyógyszeres kezelésre szorul, de az operáltak 62%-a is szed rendszeresen antireflux szereket. A tumoros vagy peptikus szövődmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Ugyancsak nem volt különbség a fizikai és szellemi állapot és a terápiával való elégedettség mértékében. Az évi carcinoma kialakulás Barrett-oesophagus esetén 0,4%, súlyos GERD esetén csak 0,07% volt. Carcinoma miatti halálozás ritka volt. Meglepő volt számukra, hogy a hosszú távú túlélés alacsonyabb volt a sebészi csoportban. Véleményük szerint a sebészi kezeléstől nem várható a carcinomarizikó csökkenése vagy a hosszú távú gyógyszermentesség. A carcinoma miatti halálozás csökkenésében a Barrett-oesophagusos betegek rendszeres ellenőrzését tartják a legfontosabbnak.

Székely György dr.

Az irritábilis bél szindróma. (Összefoglaló közlemény) Horwitz, B. J. és Fisher, R. S. (Gastroenterology Section. Temple University Hospital, 3401 N. Broad St., Philadelphia, PA 19140 [Dr. Fisher] USA): N. Engl. J. Med. 2001, *344*, 1846.

Az irritabilis bél szindrómát a módosított római kritériumok alapján mondhatjuk ki, ha az elmúlt 12 hónap során legalább 12 (nem feltétlenül egymást követő) héten keresztül az alábbi panaszok észlelhetők: anatómiai vagy biokémiai abnormitással nem magyarázható hasi diszkomfort vagy fájdalom, amelyhez az alábbi három jellemző közül legalább kettő is társul: a fájdalom a székürítéskor csökken, fellépése a székürítések számának változásával jár (székrekedés vagy hasmenés alakul ki), illetve a széklet konzisztenciája is megváltozik (híg, vizes vagy bogyós lesz a széklet). A szindróma négy alcsoportba sorolható aszerint, hogy a vezető tünet a fájdalom, a hasmenés, a székrekedés, illetve a székrekedés és a hasmenés váltakozása. A betegség az USA lakosságának kb. 15%-át, háromnegyed részben a nőket érinti (bár lehet, hogy a nők inkább fordulnak ilyen panaszukkal orvoshoz, mint a férfiak). A betegségben szenvedők csak 25%-a jelentkezik orvosnál; a háziorvosi vizsgálatok 12%-a történik e diagnózis miatt. Gyakran más funkcionális zavar is társul hozzá, így például fibromyalgia és interstitialis cystitis.

Kialakulásának fontosabb tényezői: 1. *megváltozott bélmotilitás* [kóros éhgyomri vékonybél-motilitás (a migráló motoros komplexumok hiánya), egyidejűleg diszkrét, csoportokban fellépő kontrakciók és elhúzódó, propagálódó összehúzódások, zsíros étkezésekkor fokozott kontraktilitás, a fájdalommal járó esetekben irreguláris motoros aktivitás], 2. *visceralis hypersensitivitás* (kóros válaszkészség mutatható ki ballondisztenziós vizsgálat során, amelynek hátterében a megváltozott nociceptio, és főként a hátsó szarv neuronjainak fokozott ingerelhetősége és a centrális fájdalomfeldogozó rendszer hypervigilanciát kiváltó zavara áll), 3. *pszichoszociális faktorok* (fokozott stressz, pszichiátriai tünetek, így szomatizációs hajlam, depresszió és szorongás észlelhető, amely szintén hypervigilanciához ve-

zet), 4. *a neurotranszmitter egyensúly felbomlása* (legfontosabb közülük a szerotonin, de szerepet kap a kalcitonin gén-related peptid, az acetil-kolin, a substance-P, a hypophysaer adenil-cikláz-aktiváló polipeptid, a nitrogén-monoxid és a vasocativ intestinalis petid; ezek a tramszmitterek nem csak a bélben, de a centrális idegrendszerben is fontos tényezők) és végül 5. *gyulladásos jelenségek* (a mucosalis gyulladásos citokinek a perifériás érzékenységet fokozzák és hypermotilitást okozhatnak).

A diagnózis a római kritériumrendszer alapján állítható fel az orvosi és alapvető laboratóriumi vizsgálatokat (vérkép, ionok, májfunkciós értékek, TSH) követően. 50 éves kor alatt a bél strukturális károsodása sigmoidoscopiával, 50 éves kor felett colonoscopiával (vagy sigmoidoscopiával + beöntéses vastagbélröntgennel) zárható ki; hasmenéssel járó esetekben mintavétel is szükséges a mikroszkópos colitis kizárására. Ezen célratörő diagnosztikus lépéseket követően szükségtelen a vizsgálatok ismételgetése. Organikus elváltozásra utalnak az ún. alarmírozó tünetek: manifeszt vagy okkult vérzés, vérszegénység, jelentős testtömegcsökkenés, láz, dehydratióval járó hasmenés, súlyos székrekedés, a családi anamnézisben szereplő gastrointestinalis rák, gyulladásos bélbetegség vagy coeliakia és az 50 éves kor felett kezdődő tünetek.

A differenciáldiagnózisban leggyakrabban a laktózintoleranciát, ennél ritkábban a vastagbélrákot, diverticulitist, mechanikus elzáródást okozó betegségeket, gyulladásos bélbetegségeket, enteralis infekciókat, bélischaemiát, maldigestiót és malabsorptiót és endometriosist kell figyelembe venni. Ezek a betegségek ritkán lépnek fel valamilyen alarmírozó tünet kialakulása nélkül.

A beteg kezelése során a diétás anamnézisnek (naplónak) fontos szerepe lehet. Ily módon fedezhetők fel és válhatnak kezelhetővé a bizonyos táplálékok hatására kialakuló tünetek (koffein, alkohol, zsíros táplálékok, fokozott gázképződéshez vezető zöldségfélék, szorbitollal édesített termékek, például rágógumik, cukorkák). A székrekedést okozó ételek kerülése és napi 20–30 g diétás rost (korpa, polycarbophil vagy psyllium) alkalmazása segíthet a székrekedéssel járó kórformákban és néha a hasmenéssel járó esetekben is. A beteg kezelésmódját a vezető tünet alapján kell megválasztani. A hasi fájdalommal járó esetekben spasmolyticumok mellett a refrakter esetekben nitrátokat alkalmazhatunk sikerrel. A kis dózisban adott triciklikus antidepresszánsoknak is jó hatásuk lehet, de mellékhatásaik gátolhatják alkalmazhatóságukat (ezért az újabb származékok, nortriptylin, desipramin ajánlható). Újabban az alosetron (5-HT_3-receptor-antagonista) és az 5-HT_4-receptor agonista tegaserod alkalmazásával igazolhatóan csökkenthető a visceralis hypersensitivitas. A fájdalom csökkentésében egy kappa-opioid-agonista, a fedotozin is szerepet kaphat. A refrakter esetekben klasszikus analgeticumok (leginkább COX-2 gátlók), illetve opioid analógok alkalmazandók. A hasmenéssel járó esetekben a jól bevált tüneti szerek, a loperamid és diphenoxylat hozhatnak javulást. Egy vizsgálatban az alosetront is eredménnyel alkalmazták, de alkalmazását felfüggesztették súlyos székrekedést, bélischaemiát és perforációt okozó hatása miatt.

Nehezen befolyásolható hasmenésnél (az epesavakat megkötő) cholestyraminnal, illetve (a bélflóra megváltoztatására) rövid antibiotikus kúrával lehet próbálkozni. A székrekedéssel járó kórformánál a rostbevitel fokozása enyhítheti a tüneteket. Jól használhatók az ozmotikus laxativumok, a nem felszívódó szénhidrátok (laktulóz és szorbitol), a magnéziumtej és a magnézium-citrát és a polietilénglikol oldat. Újabban használják a tegaserodot is, amely igazolhatóan rövidíti a tranzitidőt, növeli a székürítések számát és lágyabb székletet biztosít. Az erős hatású laxativumok, az anthrakinonok (például szenna, cascara) utolsó mentségként alkalmazhatók, de hozzászokást okozhatnak és még nem tisztázott, hogy ezen származékok károsítják-e az enteralis idegrendszert. A pszichoszociális faktorok és az irritabilis bél szindróma közti összefüggés nem tisztázott, de jellemző, hogy gyakoriak a lelki tünetek. Ezért a pszichés támogatás, bizonyos relaxációs technikák elsajátítása, a hipnózis, a magatartásterápiák és a pszichoterápia is jó hatású lehet.

Fábián György dr.

Hematológia

Idegen, nem családi donorok köldökzsinórvérének transzplantációja és életben maradása felnőttkori recipiensekben. Laughlin, M. J., Barker, J., Bambach, B. és mtsai (Case Western Reserve University, 11100 Euclid Ave., Wearn 433. University Hospitals of Cleveland, Ireland Comprehensive Cancer Center, Cleveland OH 44106-5065, USA [Dr. Mary J. Laughliu]): N. Engl. J. Med. 2001, *344*, 1815-1822.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval myeloablativ terápia után a vérképzés ugyan normalizálható malignus vérképzőszervi betegségekben, de ehhez HLA-identikus donorokra van szükség. Másik akadálya a beavatkozásnak nem családi donorok transzplantációja esetében súlyos graft-versus-host-betegség (GVHD). A köldökzsinórvér a haemopoeticus őssejtek egyik forrása, elsősorban gyermekek transzplantációjában vált be. Viszont a köldökzsinórvér graft lassabban képes a vérképzést helyreállítani, mint testvérek v. idegen donorok HLA-identikus csontveleje. Az is igaz, hogy a GVHD incidenciája és súlyossága kisebb köldökzsinórvér transzplantációja után, még akkor is, ha a vér HLA-incompatibilis. A szerzők a köldökzsinórvér-transzplantáció biztonságára voltak kíváncsiak felnőtt betegekben idegen, nem családi donorok esetén.

Erre csak azok a betegek voltak alkalmasak, akik a szigorú követelményeknek megfeleltek, azaz folyamatuk stabil és nem állott rendelkezésükre HLA-identikus családtag v. idegen donor, mikor betegségük labilis stádiumban volt.

Összességében 68 felnőtt részesült már életveszélyes stádiumban lévő hematológiai betegség miatt intenzív kemoterápiában, teljestest-besugárzással együtt, amikor HLA-incompatibilis köldökzsinórvér transzplantációjára került sor. A cél hematológiai gyógyulás elérése volt, de kitértek akut és krónikus GVHD előfordulására, a relapsusokra és az eseménymentes élettartamra. A betegek folyamatát az International Bone Marrow Transplant Registry kritériumai szerint osztályozták 50 esetben, akik közül 14-en részesültek köldökzsinórvér-transzplantációban nem malignus betegség miatt. A transzplantáción átesett betegek diagnózisa akut lymphoblastos leukaemia (első, ill. második komplett remisszió és progresszív szak), akut myeloid leukaemia, krónikus myelomonocytás leukaemia, krónikus myeloid leukaemia, krónikus lymphoid leukaemia, non-Hodgkin- és Hodgkin-lymphoma, valamint súlyos aplasticus anaemia, Blacfan-Diamond-anaemia, Fanconi-anaemia, myelofibrosis, myelodysplasiás szindróma és adrenoleuko-dystrophia. A graft átlagos nukleáris sejtszáma fagyasztás előtt $2{,}1 \times 10^7$/kg, ami T-sejt-depletálás után és felhasználás előtt $1{,}6 \times 10^7$/kg-nak bizonyult. Ekkor a CD34+ progenitor

sejtszám $1,2 \times 10^5$/kg, a kolóniaképző egységeké (CFU) $1,2 \times 10^4$/kg, a CD3+ sejtek átlagos mennyisége $4,6 \times 10^6$/kg.

Neutrophil regeneráció valószínűsége a transzplantáció utáni első 42 napon 90%, a legalább 500 mm^3 neutrophil sejtszám eléréséhez átlagosan 27 napra volt szükség. A 28. nap előtt nyolcan haltak meg a myeloid sejtek regenerációja nélkül. A 60 beteg körül, aki a 28. napot megélte, primer graftelégtelenség 5 esetben fordult elő. Nem volt szignifikáns statisztikai különbség graftelégtelenség és HLA-incompatibilitás között, aszerint, hogy malignus vagy nem malignus az alapbetegségük. A regeneráció gyorsasága független volt a graft CD34+ és CD3+ sejtjeinek számától, valamint a preparatív módszertől. 30 betegben a trombocytaregeneráció időtartamát is sikerült meghatározni, ez 58 napnak adódott, a vörösvérsejteké pedig 60 napnak. Azt is feltűntetik, hogy a thrombocytaszám hányadik napon haladta meg az 50 000-t, ill. 100 000-t. Minden sikeres transzplantáció esetében a vér 98%-ban donorsejteket tartalmazott.

A 22 napot megélt betegekben 0-I. fokú akut GVHD 22 esetben fordult elő, míg III. és IV. fokú valamivel kisebb számban. Nem volt lényeges statisztikai összefüggés az akut GVHD és a HLA-incompatibilitas mértéke, a cytomegalovirus (CMV) szeropozitívitás vagy pedig a kondicionáló terápia fajtája (teljestest-besugárzás, busulphan) között. A 100 napnál hosszabb ideig élőkben krónikus GVHD 12 esetben fordult elő. Krónikus GVHD valószínűsége 38% volt. 2000 augusztusában a 68 transzplantált beteg közül 18 élt és volt betegségmentes 22 hónappal a beavatkozás után. A halál a 28. nap előtt, a 28–100. nap között és a 100. nap után jórészt a kondicionáló kezeléssel kapcsolatos toxicitás és infekció miatt következett be; relapsus, második tumor és GVHD következtében jóval kisebb mértékben. Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget a tünetmentes túlélésben az egyes kórformák között.

Eredményeik szerint idegen donorból származó köldökzsinórvér felnőtt recipiensek 90%-ában képes volt a myeloid haemopoesist helyreállítani, jóllehet ehhez hosszabb időre volt szükség, mint allogen csontvelőtranszplantáció után, HLA-identikus testvérek v. idegen felnőtt donorok esetében. Ennek oka, hogy köldökzsinórvér transzplantációja során a recipiensbe kerülő CD34+ sejtek száma csak mintegy 1/10-e az allogen csontvelő-transzplantáció során átültetésre kerülnek. Köldökzsinórvér transzplantáltak az allogen csontvelő CD34+ sejttartalmának mintegy 1/10-ét kapják meg, ami a megnyúlt haemopoetikus regeneráció és HLA azonosság fokának a következménye.

A későbbi regeneráció kapcsolatba hozható a köldökzsinórvér progenitorainak sajátságaival, melyek a homing effektust v. a sejtérést érintik. Mindeddig graftelégtelenséget nem láttak a túlélőkben. Megjegyzendő, hogy a neutrophil sejtes regeneráció időpontjáig a betegek egységesen 5–10 μg/kg filgrastimot kaptak, aminek hatását nem vették számításba.

Annak ellenére, hogy 68 betegük közül 66 HLA-incompatibilis transzplantációban részesült, súlyos akut GVHD (III. és IV. fokú) csak 20%-ban fordult elő. Ez az alacsony szám mindenképpen kedvezőnek tűnik azzal a 35–55%-kal szemben, akik HLA-azonos csontvelő-transzplantatumot kaptak idegen, felnőtt donoroktól, és standard GVHD profilaxisban részesültek. Krónikus GVHD valószínű előfordulása beteganyagukban 38%, ami egy eset kivételével behatárolt volt. A különbség az akut és krónikus GVHD incidenciájában és súlyosságában a CD3+ T-lymphocyták alacsonyabb számával, esetleg éretlenségével kapcsolatos a köldökzsinórvér-graftban.

Összességében HLA-incompatibilis köldökzsinórvér nem rokon donorokból megvalósítható alternatív forrása a haemopoeticus őssejt-transzplantációnak felnőttekben. Hemopoeticus rekonstrukció 90%-ban következett be és a HLA-incompatibilitas ellenére a GVHD incidenciája és súlyossága mérsékelt volt. A módszer tehát megfontolandó, ha nincs HLA-identikus idegen donor.

Bán András dr.

Iatrogén ártalmak

Sildenafil kiváltotta nyelőcsőfekélyek. Higuchi, K. és mtsai (Dept. of Gastroenterol., Osaka City Univ. Med. School, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japán): Am J. Gastroenterol., 2001, *96*, 2516-1518.

Egy 61 éves férfi jelentkezett a szerzők intézetében progrediáló nyelési panaszok, nyelőcsőfájdalom és enyhébb fokú láz miatt felvételre. Ezek a panaszok 2 nappal korábban egy fél tabletta sildenafil (Viagra 100 mg) bevétele után jelentkeztek. Korábban semmiféle tápcsatorna eredetű panasza nem volt, mérsékelten dohányzott évek óta és alkalmanként fogyasztott sört. A fél tabletta sildenafil bevétele folyadék nélkül történt. Közvetlenül utána mellkasában kellemetlen érzés jelentkezett, majd retrosternalisan égő fájdalmat érzett, amely fokozódott.

Oesophagogastroduodenoscopia a nyelőcső felső szakaszán számos szabálytalan erosiót mutatott pontszerű fekélyekkel. A tápcsatorna alsóbb szakaszán nem voltak ilyen eltérések. Több ilyen területről biopsia is történt és a hisztológiai vizsgálat súlyos gyulladást és necrosist mutatott, tumorsejtek, gombás vagy vírusos eltérésre utaló jelek nélkül. A heveny kezdet és a korábbi teljes panaszmentesség a sildenafilra terelte a gyanút. H_2-receptor-blokkoló szerre a laesiók 2 héten belül tökéletesen gyógyultak.

A szerzők utalnak arra, hogy a sildenafil szedése során fejfájás, kipirulással járó melegség, dispepsia és cardiovascularis történések fordulnak elő csökkenő arányban (16–3%), s az irodalom áttanulmányozása alapján a japán szerzők szerint esetközlésük az első, sildenafilra visszavezethető heveny oesophagusfekélyt okozó mellékhatás.

Általában a bevett gyógyszerek nyelőcsövet károsító hatása több okra vezethető vissza. Így egyesek a pH savi eltolódása okozzák, mások aktívan hatnak a nyelőcsőmucosa sejtjeire (legtöbbször csak toxikus koncentráció után), míg egyéb szerek lokális hyperosmolaritást míg mások refluxot idéznek elő.

A szerzők a sildenafil károsító szerepének bizonyítására a szer telített oldatával vizsgálatot végeztek (50 mg-os tabletta 10 ml desztillált vízben), és 4,4 pH értéket találtak így. Ennek alapján tételezik fel, hogy a savi irányba való eltolódás okozhatta a beteg nyelőcsőben kifejlődött ulcusait, hozzátéve még ehhez azt, hogy idősebb egyének nyelőcső-motilitása már egyébként is károsodott lehet, s ezért mindenképpen ajánlják, hogy a szer bevétele csak megfelelő folyadékmennyiséggel történjék.

Iványi János dr.

Intenzív betegellátás

A toxikus shock szindróma kezelése nagy adag immunglobulinnal. Hübner, S. és mtsa (Klinik für Kinder und Jugendliche, Bamberg, Németország): Monatsschr Kinderheilkd., 2001, *149*, 789.

Egy 14 éves leányt 3 napos magas láz, erős fej- és hátfájás, hasmenés és hányás miatt meningitis gyanújával küldték kórházba. Utolsó menstruációs vérzése 2 hete volt.

Vizsgálatakor zavart tudatot, elkent beszédet, az arc, nyelv, torok pirosságát, nagyfokú conjunctivitist testszerte pontszerű exanthemákat, helyenként petechiákat észleltek. A genitáliákon apró, összefüggő kiütések és fehéres fluor volt látható. A fehérvérsejtszám 14 600, a thrombocytaszám 84 000, láza 38,4 °C, vérnyomása 99/63 Hgmm, pulzusa 123/min volt. A We 30/53 mm/h, a CRP, karbamid, GOT, GPT, gamma-GT, kreatininkináz szintje magasabb volt. Az echokardiográfia gyengébb bal kamrai contractilitást talált. A lumbalpunctio során eltérést nem észleltek. A garatváladék, a széklet, a vér és a liquor bakteriológiai vizsgálata negatív volt. A hüvely- és a cervixváladék kenetéből E. coli és Staphylococcus aureus tenyészett ki.

A klinikai kép toxikus shock szindrómára (TSS) utalt, amelyet toxinképző streptococcusok vagy Staphylococcus aureus lokális infekciója válthat ki. Az exotoxinok sértetlen molekulák, ún. szuperantigének alakjában túlgerjesztik és kisiklatják az immunrendszert. *[Ref.: nem töredeznek fel peptidekké.]*

A leány azonnal amoxicillint, clavulansavat, digitáliszt és a toxináradat megkötése, a féktelen T-lymphocyták lecsillapítására nagy adag immunglobulint kapott (2 g/kg). A hüvelyfertőzést betaisadona kúppal és ülőfürdővel kezelték.

A beteg gyorsan felépült. Több hét után a kezek és a lábak bőre hámlott, a haj egy része kihullott, a körmökön haránbarázdák keletkeztek.

A TSS klinikai képe sok hasonlóságot mutat a Kawasaki-szindrómával. Utóbbi 1–4 éves korban lép fel, inkább fiúkban nyaki lymphadenopathiával, thrombocytosissal, mentalis és hypotoniás keringési zavarok nélkül, normális transaminazokkal. Mindkettőt jellemzi a diffúz erythroderma, a nyálkahártyák hyperaemiája, a conjunctivitis és a steril pyuria. Míg a Kawasaki-szindróma kezelésében az immunglobulinokon van a hangsúly az aspirin és a szteroidok mellett, a TSS terápiája még vitatott. A tüneti kezelés mellett (katecholamin, digitálisz, volumenpótlás stb.) a staphylococcusokra ható antibiotikumokat adunk. A cortisont csak a korai szakban alkalmazzuk. Az immunglobulinokat újabban vezették be.

A TSS-t el kell különíteni más sepsisformáktól: Meningococcus sepsis, leptospirosis, „Staphylococcal scalded skin-syndrome", toxin okozta diarrhoea és erythema exsudativa multiforme.

[Ref.: A közlemény referálása alkalom lehet néhány kórtani fogalom összefoglalására dióhéjban.

Helyi gyulladás: érreakció, a védőanyagok és sejtek összevonása a károsodás helyén a „calor, dolor, tumor, rubor és functio laesa" klinikai tüneteivel (Celsus, Galenus). A közérzetet alig zavarja.

SIRS (systemic inflammatory response syndrome): az erőforrások általános mozgósítása láz, tachycardia, tachypnoe, leukocytosis megjelenésével károsodott közérzet kíséretében.

Életveszélyes sepsis és TSS: infekció okozta túlhajtott, kisiklott és autoagresszióvá fajult SIRS mentalis és hypotensiv zavarokkal. Az infekció sepsisben intra-, TSS-ban extravascularis eredetű.]

Kollár Lajos dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Az Epstein–Barr-vírussal asszociált gyomorcarcinoma patológiája és molekuláris patológiája. Fukuyama, M., Chong, J. M., Uozaki, H. (Dept. Pathol., Fac. Medicine, Tokyo Univ., Tokyo, Japán): Curr. Top. Microbiol. Immunol. (Ed.: K. Takada), 2001, *258*, 91-102.

Bár az emberi populáció > 90%-át fertőzi az EBV felnőttkor előtt, csak kevesen szenvednek EBV okozta malignus megbetegedésekben, akkor is többnyire endemiás formában, mint a Burkit-lymphoma az egyenlítői Afrikában, vagy a nasopharyngealis carcinoma Dél-Kínában. A molekuláris biológiai módszerek azonban a nem endemiás EBV-sal kapcsolatos neoplasmák meglehetősen széles körének megismerését tették lehetővé. Ezek közül a leggyakoribb az EBV-sal asszociált gyomor cc. (EBVaGC). Japánban pl. évente 5000-re becsülik az esetek számát. Két formában fordul elő: egy lymphoepitheliomaszerű és egy szokványos epithelialis formában. A két forma relatív gyakorisága 1:4. Mindkettőre jellemző, hogy gyakrabban fordulnak elő férfiakban, a cardiára lokalizálódnak, szegényesen differenciálódott sejtekből állanak és különböző mértékű lymphocytás infiltratiót mutatnak.

A tumor jellegzetessége miatt resectio után szabad szemmel felismerhető, hogy EBV-sal asszociált tumorral állnak szemben. Korai stádiumban a tumor felszínesen terjed a mucosában és a submucosában, csak később hatol mélyebbre. Az EBV-ra vonatkozó vizsgálatok kimutatták monoclonalis eredetét. A sejtekben az EBV-genom nem integrált, hanem plazmidszerű cirkuláris formában van jelen a tumorsejtekben.

Felvetik, hogy az EBV-t hordozó lymphocyták fertőzik a proliferálódó felszíni epithelsejteket. Bizonytalan még az EBV cirkuláris genomkópia száma – elérheti a néhány százat is.

Súlyos kombinált immundeficienciában (SCID) szenvedő egerekben sikerült modellt létrehozni a humán EBVaGC transzplantációjával.

Kétyi Iván dr.

EBV és malignus lymphomák, különös tekintettel a pyothoraxszal asszociált lymphomára. Aozassa, K., Kanno, H., Miwa, H., Tomita, Y. (Dept. Pathol., Osaka Univ. Med. School, Osaka, Japán): Curr. Top. Microbiol. Immunol. (Ed.: K. Takada), 2001, *258*, 103-120.

A Hodgkin- és nem Hodgkin-lymphomákban, mind B-, mind T-sejt immunfenotípus ismert. Immunkompetens egyénekben nyirokcsomó-lymphomákban az EBV$^+$ B-sejtes formák < 10%-ban, a T-sejtesek kb. 50%-ban fordulnak elő. Extranodalis lymphomákban, nasalis NK-sejtes lymphomákban, pyothoraxszal asszociált lymphomákban vagy adrenalis lymphomákban magas az EBV pozitivitás; > 90% nasalis NK-sejtesben és pyothoraxszal asszociáltban, mintegy 50% adrenalis lymphomákban.

Nasalis NK-sejtes lymphoma. Ez a tumor az arcközép letalis, granulomás, progresszív destructiós kórképeinek egyike. Előfordulása gyakoribb Kelet-Ázsiában (Kína, Korea, Japán), mint másutt, a leggyakoribb Koreában, Japánon belül Okinawa szigetén észlelik halmozottan.

Két EBV-B-típus előfordulását észlelték, melyek az EBNA gének variánsai. A kórkép kialakulásában szerepe van a HLA alléleknek. Az esetek jelentős részében mutációkat mutattak ki a tumorszuppresszor p53 génben.

Pyothoraxszal asszociált lymphoma. 1986-ban írták le először. Tüdőtuberculosis kezelésére alkalmazott mesterséges pneumothorax következtében fellépő pyothorax 22–30 éves fennállása után észlelték, hogy pleuralis lymphoma alakulhat ki. E lymphomák B-sejtesek, jelen van az EBV cirkuláris genom a tumorsejtekben és a betegekben magas az anti-EBV titere. A kórkép egyértelműen endemiás jellegű, szerepe van a HLA-allélek-

nek; kimutatták, a HLA-A11 gyakori előfordulását. Ugyancsak gyakran észlelhető a p53 gén mutációja.

Kétyi Iván dr.

Human epithelsejtek fertőzése Epstein–Barr-vírussal. Imai, S., Nishikawa, J., Kuroda, M., Takada, K. (Dept. Microbiol. Kochi Med. Sc., Kochi, Japán): Curr. Rop. Microbiol. Immunol., (Ed. K. Takada), 2001, *258*, 161-184.

Az EBV epithelialis célsejtekre történő irányultsága a nasopharyngealis cc.-val kapcsolatban merült fel először (1970). Ebben az esetben az epithelialis tumorsejtek szegényesen vagy alig differenciáltak. További adat az AIDS-betegekben gyakran fellépő „oral hairy leukoplakia" kapcsán várt ismertté. Lymphoepithelialis tumorok ismertek nyálmirigyekben, tüdőben, gyomorban, de vannak adatok emlőcarcinoma vagy hepatocellularis carcinoma vonatkozásában is. Az utóbbi esetben ugyan az a feltételezés, hogy az EBV csak a hepatitis C-vírus replikációjának transzaktivátor szerepét tölti be. Eddig csak a már vizsgált nasopharyngealis és gyomorcarcinoma esetekben bizonyított az EBV clonalis jelenléte.

In vitro sejtkultúrákat alkalmazva sikerült bizonyítani, hogy néhány epithelialis sejtvonal rendelkezik EBV-receptorokkal. E receptor a CR2, és ligandja az EBV gp350 envelope proteinje. Azonban lehetséges CR2-receptortól független EBV-behatolás az epithelsejtekbe, például lymphocyta és epithelsejt szoros kontaktusa útján, vagy a secretoros IgA által elősegített bevitel IgA-receptor közvetítésével.

Egyébként nasopharyngealis cc.-ban a betegekben magas titerben mutathatók ki secretoros IgA-antitestek az EBV capsid és fő envelope glikoprotein antigénjével szemben.

Kétyi Iván dr.

Az onkogenezis molekuláris mechanizmusa. Az Epstein–Barr-vírus szerepe Burkitt-lymphomában. Takada, K. (Dept. Tumor Virol., Inst. Genet. Med., Hokkaido Univ., Sapporo, Japán): Curr. Top. Microbiol. Immunol., (Ed.: K. Takada), 2001, *258*, 141-151.

Az EBV > 90%-ban felelős az egyenlítői Afrikában endemiás Burkitt-lymphomákért és 15–20%-ban a világszerte előforduló sporadikus esetekért. Az onkogenezis ma elfogadott hipotézise, hogy az EBV transzlokálja a *c-myc* cellularis onkogént többnyire az IgH gén enhancerhez [t(8;14 locus)], ritkábban az $Igl_{\kappa o}$, vagy IgL_{λ} génhez.

Mint ismert, az EBV a B-lymphocytákat lymphoblastokká transzformálja és immortalizálja. Ezekben a sejtekben az EBV korai gének citoplazmatikusan, plazmidszerű cirkulárisan zárt formában vannak jelen, míg a késői gének integráltan. Korlátozott számú korai EBV gén expresszálódik: az EBNA1, 2, 3a, 3b, 3c és az EBNA LP, valamint három membrángén kódolta protein: LMP1, 2a és 2b. Továbbá megjelenik két kis, nem kódoló RNS molekula: EBER1 és 2. E proteinek közül az EBNA2 és az LMP1 felelős az immortalisatióért. Az említett onkogenezis hipotézis ma is csak feltételezés; csak annyi igazolt, hogy a malignitás fenntartásáért az EBV felelős.

Rendelkezünk egy Burkitt-lymphoma sejtvonallal – ez az Akata. Ezt vizsgálva egyértelmű, hogy az EBER RNS felelős minden malignus jellegért, így az Akata növekedéséért lágy agarban, tumor okozásáért súlyos kombinált immundeficiens (SCID) egerekben, az apoptosisinducerekkel szembeni rezisztenciáért és a bc1-2 onkoprotein aktivitásáért. Kétségtelen, hogy az Akata sejtekben is észlelhető a *c-myc* transzlokációja.

Kétyi Iván dr.

Új állatkísérletes modell az Epstein–Barr-vírus patogenitásának tanulmányozására. Wang, F. (Harvard Med. Sch., Brigham Hosp., Channing Lab., Boston, MA, USA): Curr. Top. Microbiol. Immunol., (Ed.: K. Takada), 2001, *258*, 201-219.

Nagyon kevés állatkísérletes adattal rendelkezünk az EBV-patogenitás modellezésére a súlyos kombinált immundeficienciában (SCID) szenvedő egereken kívül. Így érthető érdeklődést keltett, hogy a 70-es évektől kezdve fokozatosan felismerésre került a simian lymphotrop herpesvírus (LCV), mely valamennyi vizsgált óvilági majomcsaládból, akár afrikai, akár ázsiai, kimutatható, beleértve az emberszabásúakat is. Az újvilági majmok mentesek az LCV-től. Az LCV szoros antigénszerkezeti kapcsolatban áll az EBV-sal; az LCV-antitestek jól reagálnak az EBV capsid-, korai, vagy nukleáris antigénekkel. Az LCV-fertőzött, az EBV-vel analóg módon blastosodott és immortalizált B-sejtekből ugyancsak sikerült sejtvonalakat nyerni.

Az LCV nevezéktan még nem egységes, a szerző azt javasolja, hogy az LCV elé tegyék a majomspecies nevét, például rhesus LCV, pávián LCV stb.

A majomcsecsemők általában maternalis LCV-antitesteket hordoznak, ezek titere fokozatosan csökken, de egyéves korukra, analóg módon az EBV-sal, 60–70%-ban fertőződnek LCV-vel, közvetlen kontaktus révén, miután a vírus jól kimutatható a nyálból. A fertőzés eredménye tünetmentes perzisztáló fertőzés, ritkán azonban malignus következmények fordulnak elő – így 1974, fogságban tartott pávián 30%-át érintő lymphoma „járványról" számoltak be, ennek hátterében feltehetően SIV-fertőzés is szerepet játszhatott. Lymphoma tömeges előfordulását leírták rhesusmajmok között is, és a tumor szövettanilag a Burkitt-lymphomára emlékeztetett.

A 80-as években végzett DNS-hibridizációs vizsgálatok pávián LCV és EBV között 40%-os DNS-homologitást mutattak ki a genom igen jelentős strukturális azonossága mellett, de a csimpánz, orangután LCV homologitás EBV-vel is 50%-os volt. A homologitás ezen foka megegyezik a HSV1 és HSV2 közt észlelhetővel. A lyticus és latens gének kódolta proteinek az analóg EBV-proteinekkel 50–90%-os aminosav-homologitást mutatnak.

A nagyfokú genetikai homologitás mellett finomabb, specieskorlátozottság figyelhető meg a B-sejt immortalisatióban. Az EBV egyaránt hatékonyan immortalizálja a humán és a csimpánz B-sejteket, de a rhesus B-sejteket már nem. A pávián LCV jól immortalizálja a rhesus B-sejteket, de a humán B-sejteket nem képes. Egyébként a pávián LCV csak akkor képes folyamatosan fennmaradni human B-sejtekben, ha azok EBV-hordozók. E specieskorlátozásért feltehetően az EBNA3 gén a felelős, miután ha az EBV EBNA3 gént kicserélik a rhesus EBNA3-génnel, a kiméra vírus képes ugyan a B-sejtek szaporodásának megindítására, de az immortalisatiót nem képes fenntartani.

Analóg módon az EBV-sal, a rhesus LCV két típusát (1 és 2) sikerrel izolálták.

Kísérletes célra sikerülni látszik LCV-mentes rhesusállomány kialakítása, mely alkalmas mesterséges LCV-fertőzésre, az onkogenitás tanulmányozására és természetesen mutánsok sajátságainak elemzésére. Ugyancsak lehetőség nyílik EBV-LCV hibridek előállítására és vizsgálatára. Ennek egyik előfeltétele a rhesus LCV genom és szekvenciáinak pontos felmérése, az SIV és LCV koinfekció lehetősége stb.

Kétyi Iván dr.

Obesitológia

Sibutramin (S) hatása a testtömeg megtartására fogyás után: randomizált vizsgálat. James, W. és mtsai (C/o International Obesity Task Force, 231 North Gower Street, London, NW1 2NS, Anglia): Lancet, 2000, *356*, 2119.

A kövérség globális közegészségügyi problémává vált, mivel az elmúlt 2–3 évtizedben folyamatosan nőtt az előfordulása mind a fejlett, mind a fejlődő országokban. Az orvosok eddig a kövérség fizikális, cardiovascularis, metabolikus, reproduktív és pszihoszociális következményei kezelésére koncentráltak és csak most kezdenek foglalkozni magának a betegségnek a leküzdésével.

Az S eredetileg olyan antidepresszánsként volt ismert, amelynek súlycsökkentő hatása is van. Ezt két úton fejti ki: a szerotonin és neropinefrin neuronalis visszavételének gátlásával azon a receptoron, amely befolyásolja a táplálékfelvételt, valamint a súlycsökkenés alatt bekövetkező energiafogyasztás csökkenésének megelőzésével.

605 beteget vontak be a vizsgálatba. Nem kerültek be azok, akiknek súlya változott nemrégiben, vagy igazolt betegségük: myxoedema, Cushing-kór, DM, epilepszia, schizophrenia, depresszió, étkezési zavarok – bulimia – volt. Máj- vagy vesebetegség, szívelégtelenség, ischaemiás szívbetegség, stroke, tranzitorikus ischaemiás roham, instabil hypertensio (diastole > 95 Hgmm vagy pulzus > 100/min), szignifikáns EKG-elváltozások is kizáró okok voltak, vagy olyan gyógyszerek szedése, mint anorecticum, per os béta-receptor-blokkoló, asthmában használatos receptoragonisták, szteroid, pajzsmirigy-preparátum vagy diuretikum nem hypertensio miatt.

A kiválasztott betegek 17–65 évesek voltak és a BMI-jük 30–45 közötti volt. Kezdetkor megmérték a súlyukat, felvették testméreteiket. A betegek kitöltöttek egy 4 napos étkezési naplót – beleértve egy hétvégi napot is – és egy aktivitási naplót, ennek alapján mérték fel aktivitási szintjüket és határozták meg individuális energiaszükségletüket. Megtervezték diétájukat, amelyben a zsír 30%-nál kevesebb volt, a fehérje 15% (ahogy a WHO ajánlja).

14 órás éjjeli éhezés után vér- és vizeletvétel történt a lipidek, cukor, inzulin, húgysav meghatározására 0, 3, 6, 12, 18, 24 hónapnál. Összkoleszterint, HDL-, VLDL-koleszterint mértek, LDL-t számítottak a Friedwald-formulával, ha a triglicerid nem lépte túl a 4,5 mmol/l-t, de direkt módon is megmérték. HbA_{1c}-t, C-peptidet is mértek, hematológiai analízis is történt. A vizsgálatokat egy központi laboratóriumban végezték el.

A kísérlet két részből állt: az első 6 hónapban (súlyvesztő fázis) a betegek S-t kaptak (általában 10 mg-ot naponta). Azok a betegek kerültek a randomizált, placebo (P) kontrollált, dupla vak párhuzamos csoportos vizsgálat második szakaszába (súlytartó fázis), akiknek értékelhető, legalább 5%-os súlycsökkenést sikerült elérniük S szedés, napi mínusz 600 kcal diéta, napi 30 perces extra séta és viselkedési szokásaik megváltoztatása mellett. Ebben a fázisban azt vizsgálták, hogy az S fenntartja-e a következő 18 hónapban is az első 6 hónapban elért súlycsökkenést.

499 beteg (82%) fejezte be az első 6 hónapos szakaszt, 467 (94%-uk) volt alkalmas randomizálásra, mert több, mint 5%-ot adtak le a súlyukból. A randomizálást komputer végezte.

A statisztikai analízis központilag történt kovarianciaanalízissel. A testsúlyt, vitális jeleket, derék- és csípőkörfogatot, derék/csípő hányadost, a szénhidrát- és zsíranyagcsere mutatóinak százalékos változásait elemezték, a változók: kezelési csoport, nem, vizsgáló központ, kiindulási értékek.

Kéthetente dietetikus, havonta orvos látta őket. Az orvosok testméreteket, vérnyomást, pulzust mértek és kóros reakció után érdeklődtek. A diétát 3 hónap múlva a nyugalmi metabolikus ráta újramérése és a fizikai aktivitási szint újrabecslése alapján kiigazították, hogy fenntartsák a 600 kcal deficitet. Újabb mérés 6 hónap után történt, ha szükséges volt, újraigazították a diétát és később is még többször a súly visszanyerésének leküzdésére. Ha több, mint 1 kg volt a súlyvisszanyerés, felemelték az S-t 15 mg-ra, a maximum 20 mg volt.

Közbejött kóros esemény (például fertőzés, kórházi felvétel, székrekedés, hasmenés, terhesség stb.) esetén a beteget kizárták a vizsgálatból, vagy akkor is, ha a vérnyomás a hypertensiv szférába emelkedett (több, mint 140/90), vagy ha már kezelt hypertoniás beteg vérnyomása csak nehezen volt tartható. A kísérletben eredetileg 51 hypertoniás paciens volt, közülük 31 került az S csoportba. Az első fázisban 10 mg-os adagnál 352-ből 5 fő (1%) esett ki vérnyomás-emelkedés miatt, 15 mg-nál további 266-ból 6 (2%) esett ki, a 20 mg-osok (183-ból) közül 5 (3%).

Az antyhipertensiv kezelés változatlan maradt, kivéve 4 egyénnél. A diastolés vérnyomás emelkedés 2,3 (átlag artériás vérnyomásemelkedés: 1,4) Hgmm volt 2 év során az S csoportban.

Egyéb mellékhatásra utaló tünetek (insomnia, nausea, szájszárazság, fáradtság) ritkán vezettek a vizsgálatból való kiesésre.

A súlytartó fázisban az S csoport következetesebb súlyváltozásokat mutatott, mint a P csoport. Általában a következő évig fenntartották a súlyukat. A 204 S kezelt egyén közül, aki végig teljesítette a kísérletet 89 (43%) eredeti (az első 6 hónapban elért) súlyvesztésének 80%-át megtartotta, vagy még többet is, összehasonlítva a P csoporttal (57 fő), ahonnan csak 9 (16%). Az S mellett súlytartók közül 142 (69%) legkevesebb 5% súlyvesztést tartott meg 18 hónappal később is, 94 (46%) 10%-ot és 55 (27%) az egészet megtartotta. Az S csoport javára szignifikánsan nagyobb különbség volt a derékkörfogatban és a derék/csípő hányadosban.

Alapvető változások voltak a szérumtriglicerid-, a VLDL-koleszterin-, a húgysav- és C-peptid- és inzulinszintben, ami az inzulinérzékenység folyamatos javulását, az inzulinszekréció csökkenését mutatja. Nem csökkent az LDL, az S ugyanis nem hat sem a teljes, sem az LDL-koleszterinszintre az alacsonyabb telített zsírsavbevitel és súlycsökkenés ellenére sem. A változások 2 éven túl is megmaradtak, és arányosak voltak a súlycsökkenéssel.

A HDL 6 hónap után emelkedett (amikor a testsúly általában stabilizálódott), különösen az S csoportban. Itt az emelkedés 2–3-szor volt nagyobb, mint ahogyan várták. A HDL-koleszterin emelkedése mindkét csoportban, különösen a késői fázisban megszűnt, amint az akut súlycsökkenés hatása elmúlt és nem volt arányos a súlycsökkenéssel, szemben a többi indexszel. A P csoportban a HDL emelkedése – valószínűleg – az S korábbi használatával volt összefüggésben. [A HDL 20,7%-os emelkedése a kétéves periódusban több, mint 3-szorosa annak a 6%-nak, amit (mások) elértek gemfibrozillal olyan betegeknél, akik alacsony HDL-koleszterin-szintjük miatt koronaria betegségre (CHD) igen veszélyeztetettek voltak.]

Az 56 betegből, akik a kezdeti súlyvesztésüket 100%-ban megtartották a kísérlet végéig, 40 maradt 10 mg S-on, 8 kapott 15 mg-ot és 8 szedett napi 20 mg-ot. Ahogy az S szedését abbahagyták, a testsúly újra következetesen emelkedni kezdett. Erre

a viselkedés megváltozásának, az ételfelvétel csökkentésének, a fizikai aktivitás fokozásának a kövér betegek életében hagyományos nehézsége lehet a magyarázat.

Ebben a kísérletben a hypertoniás betegeket nem zárták ki. Vérnyomásuk és pulzusuk a súlyvesztés ellenére alapvetően változatlan maradt. A vérnyomás emelkedése megnöveli a cardiovascularis betegség rizikóját, de ezt ellensúlyozza az S kedvező hatása a vérlipidekre és az egyéb rizikófaktorokra, mint az az inzulinrezisztencia.

A kísérlet azt mutatta, hogy azok a betegek, akik kitartottak a séma mellett, legkevesebb 5%-os súlyvesztést tudnak elérni S-nal, és több, mint felük 10%-nál többet is tud veszíteni 6 hónapon belül. Számos tényező lehet felelős ezért:

– az energiabevitel újra beállítása 3 hónapnál – kivédendő a nyugalmi metabolikus aktivitás csökkenését,

– az energiabevitel individualizált előírása,

– talán az S megerősítő hatása a jóllakottságra,

– a nyugalmi metabolikus aktivitás mérése (inkább, mint a becslése).

Az S hosszú távú kedvező hatását tehát nem csak kövér betegeken kell megfontolni, hanem olyanokon is, akiknek lipidrendellenességei vannak hypertoniával vagy anélkül, ahol a S hatása azokra, akinek alacsony a HDL-je, különösen fontos. Hasznos lehet rutinszerűen követni azoknak a betegeknek a vérnyomását, akik S-t kapnak.

Rodé Magdolna dr.

Levelezés a Lancetben (2000, *30*, 2119) **W. James és mtsai cikkéhez a kövérség kezelésének gyógyszeres kezeléséről.**

Berry, E. M. (Izrael, Dep. of Human Nutrition and Metabolism, Hebrew Univ. Hadassah Med. School) Csekélynek tartja a súlycsökkenés mértékét (habár szignifikáns), mert a BMI 33 felett maradt. Ugyanakkor a study-t veszélyesnek is, mert azt a tévhitet kelti, hogy a kövérséget meg lehet gyógyítani gyógyszeres kezeléssel. Kifogásolja, hogy keveset lehet megtudni a mellékhatásokról, ráadásul csalódást keltett benne, hogy elmaradt a vérnyomást csökkentő hatás, sőt a hypertensio fokozódó veszélyét alarmírozónak tartja, mert a beteg nem nyer a vámon, ha javul a metabolikus állapota.

Heine, R. J. (Hollandia, Diabetes Centre, Dept. of Endocrinology, Vrije Universiteit Med. Centre) Azt kifogásolja, hogy a placebo csoport adatait nem használják, ezért az adatok prezentációja félrevezető. Ugyancsak kevesli a lipidparaméterek változásait, ill. helyteleníti a káros hatások (vérnyomás-emelkedés, pulzusszám-szaporodás) ignorálását/semmibe vételét, különösen a kövér, inzulinrezisztens betegek vonatkozásában. Nem fogadja el *James és mtsai* magyarázatát, amely szerint a vérnyomás-emelkedést a szérumlipidekre kifejtett kedvező hatás ellensúlyozza, hiszen az elvárható vérnyomáscsökkenés a stroke rizikóját 38%-kal, a coronariabetegségét 16%-kal is csökkentheti.

A szerzők válaszukban (hivatkozva a WHO ajánlásra is) felhívják a figyelmet a korlátozott (de nem drasztikusan) bevitel és a sibutramin hatására kialakuló lassú, fokozatos (5–10%-os) súlycsökkenés élettani folyamatára és annak várható, kedvező hatásaira, amelyek között reményeik szerint a cardiovascularis betegség rizikójának csökkenése is mutatkozni fog. Álláspontjuk szerint a cardiovascularis betegségek, diabetes, kövérség globális epidémiáján preventív intézkedésekkel kell úrrá lenni, beleértve a diétás, fizikai aktivitási, de minden bizonnyal a farmakológiai változtatásokat is. Ide sorolják a súlycsökkentő hatású szerek használatát is meghatározott klinikai állapotokban.

Rodé Magdolna dr.

Traumatológia

A protrombinidő prognosztikus értéke súlyos sérülések utáni túlélés megítélésében: a Német Trauma Regiszter 1351 betegének prospektív elemzése. Raum, M. R., Bouillon, B., Rixen, D. és mtsai (A Német Traumatologiai Társaság Polytrauma Kutatócsoportja): Eur. J. Trauma, 2001, *27*, 110-116.

Az anatómiai elváltozásokon alapuló ISS jó eszköz a várható prognózis statisztikai értékelésére, de még funkcionális mutatókkal (TRISS) sem használható arra, hogy a várható prognózis alapján a beavatkozások sürgősségéről és mélységéről tájékoztasson. A sérülés korai elváltozásokat okoz a vérlemezkék funkciójában, a véralvadásban és a fibrinolyticus rendszerben. Többen kimutatták, hogy a coagulatiós elváltozások prognosztikai értékűek a sérült sorsa, súlyos légzési zavara szempontjából.

A Német Politrauma Kutatócsoport a protrombinidő prognosztikai értékéről a számos intézetből rendelkezésre álló Német Trauma Regiszter adatai alapján folytatott vizsgálatot. A Regiszter 3814 esetéből 1351 – legalább ISS = 16 súlyosságú – esetet elemeztek a felvételkor a sürgősségi osztályon mért protrombinidő alapján, aszerint, hogy annak értéke 60% fölött, 40–60% között, illetve ennél alacsonyabb volt. A kapott eredményt összehasonlították a TRISS standard adataival.

Mivel a protrombinidő mérése a felvételkor történik, értékes támpontot nyújt a beavatkozások sürgőssége és kiterjeszthetősége szempontjából (végleges vagy időleges beavatkozás).

A három csoport a sérültek halálozásában (12%, 35%, 64,5%), a szükséges vér- és folyadékpótlásában igen jelentős különbségeket mutatott, megbízhatósága a halálozásban is elérte a TRISS-ét.

Vizsgálatuk eredménye alapján az eljárás alkalmazását ajánlják a beavatkozás sürgősségének és annak megítélésében, hogy végtagtörésekben végleges vagy időleges beavatkozást végezzenek.

Kazár György dr.

Véralvadás

A VIII. alvadási faktort kódoló gén nem vírusos transzmissziója súlyos A-haemophiliás betegekben. Roth, D. A., Tawa, N. A., O'Brien, J. N. és mtsai (Beth Israel Deaconess Medical Center, Center for Hemostasis and Thrombosis Research, RE-302, 41 Ave. Louis Pasteur, Boston, MA 02116, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1735-1742.

Az A-haemophiliás betegeknek közel 60%-ában olyan mutáns gén található, melynek VIIIF-aktivitása kevesebb, mint 1%, míg a többiekben, ahol a folyamat mérsékelt v. enyhe, ez a normálisnak 1–5%-a v. ennél nagyobb. Intravénás VIIIF-koncentrátum A-haemophiliában a vérzéseket megszűnteti, súlyos esetekben pedig spontán vérzések és az arthropathia progressziója exogén VIIIF profilaxissal meggátolható. A VIIIF profilaxis viszont költséges és nem szavatolja a vérzések prevencióját. Az A-haemophilia több szempontból is alkalmas génterápiára: a VIIIF termelése a vérzésektől független; túladagolás rizikója minimális; a keringésben található VIIIF expressziójához nem szükséges specifikus szerv, mivel kis adag is hatásos.

A közlemény szerzői nem vírusos géntermelési módszert fejlesztettek ki, amit transzkaryota implantációnak neveztek. Ennek az a lényege, hogy a beteg szomatikus sejtjeit izolálva a terápiás gént ezekbe a sejtekbe juttatták, majd a klónozott sejteket a betegekbe implantálták. Egerek, melyekbe humán VIIIF-gént hordozó DNS-szekvenciákat tartalmazó fibroblastokat ültettek be, képesek voltak humán fehérje termelésre; a módszer biztonságos és a VIIIF aktivitás meghaladja az 5%-ot, ami súlyos A-haemophiliában már terápiás szintnek tekinthető. Ez volt az alapja a transzkaryota implantációnak, aminek hatásosságát és biztonságát súlyos A-haemophiliában vizsgálták.

A módszert sematikus ábrán szemléltetik: a betegekből bőrbiopsziával fibroblastokat izoláltak tenyésztés céljából, melyeket VIIIF plazmiddal transzfektáltak, majd a VIIIF-t expresszáló sejteket szelektálták és klónozták. Ezután került sor a klón karakterizálására és szaporítására, végül a sejtek beültetésére a csepleszbe.

Igen alaposan és részletesen ismertetik a módszereket, a 6 súlyos A-haemophiliás beteg tüneteit, a laparoszkópiát, a VIIIF-t expresszáló fibroblastok preparálását és a VIIIF alvadási aktivitásának a vizsgálatát.

A betegek közül három 100 millió, három másik pedig 400 millió sejtet kapott; ezeknek a teljes VIIIF termelését táblázatban demonstrálják. A 100×10^6 implantált sejtmennyiség VIIIF termelése 1,3–4 U/kg/d, a 400×10^6 sejté 8,4–36,0 U/kg/d. Biopszia és laparoszkópia során szövődmény nem fordult elő, utóbbit a betegek jól tolerálták. VIIIF-ellenes antitesteket nem mutattak ki, így gátlótestes haemophilia nem alakult ki. Tenyésztett fibroblastokkal kapcsolatos celluláris immunválasz nem fordult elő. Mindössze egy betegben fordult elő ismétlődő paroxysmalis pitvari tachycardia, ami viszont független volt a beavatkozástól, mert régebben is észlelték. Egyéb súlyos mellékhatást nem észleltek.

A hat beteg közül négyben a VIIIF aktivitása meghaladta a kezdeti szintet, amivel párhuzamosan csökkent a vérzések száma és az exogén VIIIF pótlás Az implantált sejtek két éven keresztül biztosították a VIIIF termelést inhibitorok keletkezése nélkül, ami lényeges szempont a standard VIIIF pótlásban. A pozitív hatás megnyilvánult továbbá aktív ízületi elváltozások kivédésében, ami feltételezi, hogy a VIIIF aktivitás folyamatos és nagyfokú volt. Mindezek ellenére nem lehet tudni, hogy mennyi az a minimális VIIIF mennyiség, ami megvédi a beteget a spontán és posttraumás vérzésektől. Ehhez a normálisnak 30–100%-a lenne szükséges, viszont 1–2%-os aktivitási szint is hatékony a spontán vérzések prevenciójában.

A nem vírusos ex vivo génterápiának néhány potenciális előnye van a vírusvektorokra alapozott génterápiával szemben. A betegek homogén sejtpopulációt kaptak egyetlen genetikai módosítással, a minimumra csökkentve az inszerciós mutagenezist, ami vírusvektorok esetében előfordul. A vírusvektorok képesek immunválaszt kiváltani, melyek csökkentik a további terápiás hatékonyságot és akár infektívvé válva mutáció v. egyéb mechanizmusok révén megváltoztatják a beteg germinális sejtvonalát, ami nem vírusos módszerrel elkerülhető. Az említésre méltó mellékhatások közül az implantálás tulajdonképpen invazív folyamat, hiszen a VIIIF-t termelő autolog fibroblastokat minden egyes betegből individuálisan kell kipreparálni. Szerencsére a betegspecifikus fibroblastok termelésének technikai akadálya nincs, és a folyamat ilyképpen alkalmas lehet a jövő terápiájában.

Bán András 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

XVIII. Európai Patológus kongresszus

Berlin, 2001. szeptember 8–13.

Kontinensünk manapság talán legizgalmasabb városa adott otthont a világ minden részéről összesereglett patológusok ez évi tudományos seregszemléjének. A helyszín, a monumentális kongresszusi központ kívül esett a város lüktető központjain. A tömegközlekedési járművekről szemlélődve azonban még az is ízelítőt kaphatott a valóban nagyléptékű átalakulások mozgalmasságából, akinek nem sikerült a sűrű program röpke szüneteit néhány órácska szabadsággal, vagy ott-tartózkodását pár nappal megtoldania.

A fal lebontása utáni eufória elszállt, mintha az új városidentitás keresésével járó izgalmak is lecsengőben lennének. Kialakultak, többékevésbé megállapodtak az egységesült két félváros viszonyai, emberi-kulturális-szociális sajátosságai. Megszületett a nagyszabású újjáépítési koncepció, és javában folyik a megvalósítása. A hazai historizáló-nosztalgiázó miliőhöz szokott szemlélőnek egészen szokatlan a szinte mindenben megnyilvánuló törekvés az újat teremtésre, valami „eddig még soha nem volt" megalkotására. (Pedig, ami a tradíciókat, a kulturális örökséget illeti, lenne mihez visszanyúlnia, nem akármilyen hagyományokkal rendelkező metropoliszról van szó!) Mindehhez persze nem csak a szándék, de láthatóan az anyagi fedezet is rendelkezésre áll. Beépültek hát a foghíjtelkek; visszanyerte fényét a Friedrichstrasse, játékos, színes épületekkel gazdagodott; új borítást kaptak a házgyári monstrumok is. A helyreállított Reichstagot birtokba vették a honatyák, s az egykori senki földjén körvonalazódik már a város kormányzati központja, szomszédságában a meglepő építészeti megoldásokkal hivalkodó követségi negyednek a Tiergarten lombjai alól előbukkanó új épületeivel. És mindezt átlengi valami mondén hangulat: a nyüzsgő, zsibongó embertömeg megtölti a számtalan teraszt, a vendéglőket, és láthatólag jól érzi magát. Persze a turistáktól hemzsegő, gazdag belváros idilli képébe belezavarnak itt-ott a hajléktalanok, a kéregetők, és a baráti figyelmeztetés sem marad el, hogy az óvatosság nem árt, mert a közbiztonság nem áll a helyzet magaslatán. A néhány nap azonban kevés mindennek, az árnyas oldalaknak is a megtapasztalására. Marad a Sony Center impozáns látványa a zárványként belefoglalt császári műemléképületecskével; az ugyancsak vadonatúj Kranzler sarok a Kurfürsterdammon, az udvarán hatalmas, több emeletnyi kalitkában csivitelő díszmadarakkal; a széltében, de főleg hosszában jókora, bumfordi, mókás mackófigurákkal kidekorált Unter den Linden; és nem utolsósorban az úton útfélen ágaskodó kisebb, nagyobb és még nagyobb, fényképes politikai plakátok, amelyek kétségtelenné teszik, hogy teljes gőzzel beindult a választási kampány.

Ami az utazás céljául szolgáló, a nevével ellentétben gyakorlatilag világméretű és rekordszámú, 750 regisztrált résztvevővel büszkélkedő kongresszust illeti: szokásos ilyenkor elmondani, hogy a rendkívül gazdag program követhetetlen egyetlen résztvevő számára – s ezúttal sem volt ez másként. A hét párhuzamos szekcióba foglalt előadások és poszterbemutatók, a négy fő referátum témaválasztása mégis jól tükrözték a rendezvény célkitűzéseit, napjaink patológiai gyakorlatának legégetőbb kérdéseit.

A biológiai tudományok területén manapság sztártémának számító informatika, molekuláris biológia és genetika, az őssejtkutatás, ill. ezek patológiai vonatkozásai, gyakorlati alkalmazásuk képezték a központi előadások tárgyát. A telepatológiában (újabban elektronikus patológiának is nevezik) új tendenciaként inkább a helyi alkalmazások, a szűkebb körű (és a dinamikus helyett a technikailag könnyebben kivitelezhető statikus) információtárolás és konzultációs célú információcsere lehetőségei kerültek előtérbe. Az immunhisztokémiát, a molekuláris patológiát korábban megváltóként üdvözlő lelkesedés helyét mára a józan megítélés váltotta fel. Kialakultak a módszertani, az ésszerű alkalmazási standardok, amelyek ha forradalmat nem is hoztak, diagnosztikai és prognosztikai fontosságuk mellett a vérképzőszervi és a hormondependens daganatok terápiájában mindenképpen óriási jelentőségre tettek szert.

Talán nem véletlen, hogy valódi teltházas programnak bizonyult az immunhisztokémia csapdái című ülésszak, amelynek hallgatósága a nem is túl kicsiny terem minden állóés ülőhelyét – beleértve a lépcsőket és a folyosót is – zsúfolásig megtöltötte. A betegágy közvetlen szomszédságába, a diagnosztika és terápia napi gyakorlatához felzárkózó alapkutatásokról számolt be a nefrológia tárgykörében egy kutatócsoport. Nemzetközi összefogással jutottak el a veleszületett nephrosis szindróma ultrastrukturális és biokémiai analízisétől a kóros basalmembrán-fehérje, majd génjének azonosításához. Mára a „bűnös", mint célpont elleni gyógymódok fejlesztése folyik. Hasonló hidat teremtenek a molekuláris világ és a terápiás gyakorlat között a gyomornyálkahártya-sejtek fenotípusának (mucinjának természetes és összetétele) és a *Helicobacter pylori*-fertőzéssel szembeni ellenállásának, a malignus transzformáció kapcsán létrejött változásainak vizsgálatai. A legújabb, DNS és RNS microarray vizsgálatok a daganatok egyedi genetikai jellemzésével nagy lépést tesznek a hatásos individuális terápia megvalósítása irányában, egyúttal új terápiás célpontok kijelölését ígérik. Ha felmerülne a kérdés, lesz-e még szüksége a jövőben a patológusnak egyáltalán mikroszkópra: azt előadók, de a hallgatóság válasza is igenlő. Mi sem bizonyítja ezt jobban, mint az ugyancsak tömeges hallgatóságot vonzó ülésszak, amely a differenciálatlan kis kerek sejtes daganatok differenciáldiagnosztikai kérdéseit, és ennek terápiás, prognosztikai konzekvenciáit tárgyalta.

Kisebb érdeklődést váltott ki – talán a nyugati világban kezdi aktualitását veszteni? – a minőségbiztosítási szekció. Ezúttal nem esett szó a patológia egyetemi oktatásának a korábbi kongresszusokon részleteiben elemzett és vitatott problémáiról. Egy berlini osztálynak az amerikai szabványok szerinti akkreditációjának a története viszont jól szemléltette, miféle szervezési, technikai, módszertani követelményeknek kell eleget tenni a megfelelő minőségi szabvány eléréséhez. Hogy ehhez milyen ellenőrzési, szakorvosképzési és továbbképzési szisztéma biztosítja a megfelelő szakmai hátteret, arra angliai, amerikai, spanyol és holland szakemberek, uniós alkalmazásra javasolt gyakorlat, ill. próbálkozásainak bemutatása szolgáltattak példát. Az utóbbi keretében, afféle demonstrációképpen, a kongresszus első napján sor is került 25 jelentkező megmérettetésére. A hat és fél órás, három (elméleti, makroszkópos-cito-

lógiai, mikroszkópos) részből álló tesztvizsga igen kemény próbatételt jelentett. A követelmény nem a nemzeti szakvizsgákkal kíván konkurálni, hanem az unióban megkövetelt egységes (és természetesen folyamatosan kiigazítandó) tudásszintet tükrözi.

A hallgatóság és a rendezőség érdeklődésének, a napi gyakorlat iránti vonzódásának az egymásra találását jelezte, hogy a prostata-, majd a gastrointestinalis patológia és differenciáldiagnosztika kérdéseit taglaló ülésszakok közönsége megtöltötte a színhelyül szolgáló nagytermet. Az utóbbi programban referátum előadójaként és üléselnökként is üdvözölhettünk – *Kádár* és *Schaff* professzor asszonyok személyében – magyar résztvevőt. A legfrissebb gyógyszerbotrány külön aktualitást kölcsönzött a gastrointestinalis mellékhatások és a gyógyszer indukálta májkárosodások patológiáját áttekintő előadásoknak.

A kiállító cégek és a legújabb kiadványokat felsorakoztató könyves pultok csak megerősítették a programokban közvetve megfogalmazódott tényt, hogy tudniillik – ellentétben a közhiedelemmel – a patológia igényes, korszerű művelése komoly befektetéseket igénylő, cseppet sem olcsó mulatság.

A tudósító fizikai korlátai nem tették lehetővé, hogy személyes benyomásokat szerezzen a gyermekpatológia, a hematopatológia, a thymus-, a nyálmirigy-, a here és ovárium- vagy az emlődaganatok és a citodiagnosztika aktuális problémáit tárgyaló ülésekről. Abban pedig, hogy az utolsó, a new york-i támadást követő nap eseményeiről is beszámolhasson, saját, utólag tévesnek bizonyuló vélekedése akadályozta meg. Haladéktalanul hazautazott, elképzelhetetlennek tartotta ugyanis, hogy a tragédia árnyékában, lényegében zavartalanul folyjék tovább, és fejeződjék be a rendezvény. Márpedig – a kevésbé kishitű, mindvégig kitartó kollégák utólagos elmondása szerint – ez történt.

A részvételt a Schering-Plough és az IAP magyarországi szekciójának támogatása tette lehetővé.

Gâbor Zsuzsa dr.

Élettudományok és emberkísérletek a Kaiser Wilhelm Társaság Intézeteiben. A kapcsolat Auschwitz-cal. Szimpozion.
Berlin-Dahlem, 2001. június 7–8.

Ez a beszámoló a szokásostól eltérően nem személyes élmények, hanem a rendezvény programja, a szervezővel készített interjú és egy igen bőséges sajtószemle alapján készült. Híradás egy olyan jelentős tudományos eseményről, amelynek nem csak Németország-szerte volt óriási sajtóvisszhangja, de amelyről a Nature és a Science is érdemesnek tartotta azonnali, szokatlanul terjedelmes tudósításban tájékoztatni az olvasóit. A világ egyik legjelentősebb, német hazájában vezető tudományos társasága, a Max Planck Gesellschaft (MPG) tudománytörténeti munkacsoportja szervezte a tanácskozást, amely lényegében nem volt más, mint a Társaság szembenézése múltjával, súlyos bűnökkel terhelt örökségének felvállalása.

A MPG 1948-ban lépett az 1911-ben alapított Kaiser Wilhelm Gesellschaft (KWG) örökébe, amely eredetileg a császári, majd a Weimari, utóbb pedig a náci Németország vezető tudományos műhelyeit fogta össze. A társaság dicsőséglistáját napjainkig 29 Nobel-díjas természettudós ékesíti, mély hallgatás övezte azonban történetének a hitleri időkben játszott szerepéről, a náci rezsimet kiszolgáló tudományos tevékenységről szóló fejezetét. Ötven évnek kellett eltelnie – hiszen teljes generációváltásra volt szükség – ahhoz, hogy 1998-ban megfogalmazódjon, majd hivatalos keretet találjon az igény a múlt tudományos mélységű, tárgyilagos feltárására. A munkára felkért (MPG-től) független történészek szabad kezet kaptak munkatársaik megválasztására, és az archívumok teljes anyagának – beleértve a titkosított, vagy zárolt dokumentumokat is – kutatására és felhasználására. Három fő kutatási területet jelöltek ki. Elsőként a biológiai tudományokat, különös tekintettel a fajelméletet tudományos érvekkel alátámasztani hivatott szakterületekre, és a fajtisztítással, az ún. Rassenhygiene-vel kapcsolatos eugenikai tevékenységre. Ennek a munkának az eddigi eredményeiről adott számot – az 1999-es tavaszi, berlini tudományos ülés után, amelynek anyaga két vaskos kötetben ez év tavaszán látott napvilágot – immár másodízben, ez a mostani konferencia. A náci diktatúra jogelméletének és – gyakorlatának, majd a hódító politika történet- és társadalomtudományi hátterének vizsgálatai képezik a további fejezeteket.

Eddig sem volt titok, hogy a náci koncentrációs táborok halálra szánt foglyain orvosi, biológiai kísérleteket végeztek, hiszen ez inspirálta utóbb az emberkísérleteket szabályozó Nürnbergi Kódex megalkotását. A nürnbergi orvosperek és az itt született ítéletek, a túlélőknek nyújtott jóvátétel és nem utolsósorban a bűnökben többé vagy kevésbé érintetteknek az elzárkózása, nemegyszer tudatos ködösítés, vagy éppen hamisítás, az alig áttörhető hallgatás táplálta azt a közvéleményben elterjedt hamis illúziót, mintha néhány elvetemült bűnösről lett volna csupán szó, akik felelősségre vonásával a múlt lezárható. A KWG tevékenységét most vizsgáló, amerikai, francia és belga történészekkel is kibővült csapat eddigi publikációi és a nyári konferencián elhangzott beszámolók azonban azt bizonyítják, hogy a tömeggyilkosságokban és a minden etikai megfontolást mellőző vizsgálatokban, a kísérletekben tevékenyen közreműködött a neves társaságnak legalább három, máig is élenjáró, intézetének kutatógárdája és tudományos együttműködés révén a rokon területeken, más intézetekben dolgozó kollégáik. A háború, majd a károk felszámolása után a munka szinte zavartalanul, jelentősebb személyi változások nélkül folyt tovább – közülük került ki a háború utáni német akadémiai és egyetemi tudományosság számos, nemzetközileg is elismert vezető tekintélye –, ami érthetővé teszi, miért kellett ötven évig várni a tisztázó, tényfeltáró kutatások megindításához.

A KWG egykori berlini Antropológiai, Öröklléstani és Eugenikai Intézetében, a Berlin-Buch-ban székelő Agykutató Intézetben és a müncheni Német Pszichiátriai Kutató Intézetben folyó kutatások a legszorosabban kapcsolódtak a náci rezsim kényszerintézkedéseinek áldozatul esett elmebeteg és szellemi fogyatékos németek, és a kontinens minden részéről a koncentrációs táborokba hurcolt zsidók, cigányok és hadifoglyok, deviánsnak vagy ellenségnek minősített német és más nemzetiségűek tömegeinek elpusztításához. Felelősségük nem merült ki az „euthanasia" és a fajvédő törvények előkészítésében, „tudományos" megalapozásukban és kidolgozásukban. A meggyilkoltak teste szinte ki sem hűlt még, amikor megkezdődött felboncolt szerveik feldolgozása a legkorszerűbb tudományos módszerekkel. Az öröklléstani laboratóriumok ikerkutatásban érdekelt programjait az auschwitzi hóhér, Mengele (az igazgató von Verschuer egykori aspiránsa) látta el folyamatosan vizsgálati „anyaggal". A dokumentumok tanúsága szerint a kutatók – hacsak nem számolunk a korszellemmel, az egyeduralkodóvá vált náci ideológiai hatalmával – nem álltak tényleges kényszer alatt, miközben tudomásuk volt kutatásaik tárgyának származásáról, annak körülményeiről. S a felelősség-

ben osztoztak velük más, profiljukat tekintve látszólag „semleges" kutatóhelyek is. Például a szexuálhormonok biokémiájában elévülhetetlen érdemeket szerezett, Nobel-díjas Butenandt (1972-ig a MPG tényleges, majd haláláig tiszteletbeli elnöke) által vezetett Biokémiai Intézet, ahol az ellenanyagok szerkezetének és természetének intenzív vizsgálata folyt a korlátlan mennyiségben érkező szérumokkal és kivonataikkal. A Luftwaffe számára végzett élettani kutatásaik dokumentációját – az igazgató utasítására, mint titkos hadianyagot – jórészt megsemmisítették közvetlenül a háború után, ám így is vagy nyolcvan méternyi (Butenandt végakarata szerint 2025-ig a nyilvánosság elől elzárt) kutatni való dokumentum vár a történészekre a Társaság archívumában.

„Az utókor tudományának, tudósainak felelőssége, hogy ne kendőzze el, ne hagyja feledésbe merülni a történéseket, hanem a tudomány módszereivel, szigorú tárgyilagossággal tárja fel és vállalja a múlt szégyenletes fejezeteit is – mondotta a konferencián Hubert Markl, biológus, a Max Planck Társaság jelenlegi elnöke. – Eddig is tudni lehetett, hogy az az eszmevilág, amely a náci bűnökbe (beleértve a tudomány megbecstelenítését, a nemtelen és emberellenes sőt gyilkos visszaéléseket is) torkollott, nem korlátozható csupán a német szellemiségre, nem volt előzmények nélkül való, és nem is tűnt el a történelem színpadáról. Ami megtörtént, nem hozhatja helyre a szimbolikus, ráadásul jócskán megkésett bocsánatkérés sem, ami a német, és az egyetemes tudomány nevében is kijár az áldozatoknak. Kötelességünk viszont feltárni – hogy többé ne ismétlődhessék – miként történhet meg, hogy élenjáró tudomány szegődjön emberellenes célok szolgálatába. Kimutatni azt, hogyan lesz a szélsőséges véleményből uszítás, az előítéletes ideológiából törvény, majd ítélet, bizonyítatlan, gyanús teóriák hogyan válnak tettekké, kirekesztő, sovén szólamok, és irományok miként öltenek véres bűnökben, tömeggyilkosságokban testet." A MPG elnöke fontosnak tartotta hangsúlyozni azt, hogy a morális felelősség alól nem mentesíthet az sem, hogy a mai generáció bűntelen, s az sem, ha sikerül leleplezni, minden vonatkozásában feltárni és értékelni, megítélni a múltat. Hiszen napjaink tudománya soha eddig nem látott hatalomra tett szert. Egy percre sem szabad tehát szem elől téveszteni azt az áthághatatlan örök korlátot, amit az emberi élet, az ember jogainak a tisztelete szab a kutatás és az ismeretszerzés szabadságának. A tanácskozás szervezői, éppen a fentiek szellemében, szükségesnek látták, hogy – mintegy személyes tanúságtétel végett – a résztvevők között szót kapjanak a kevés túlélőnek, az egykori kísérletek elszenvedőinek a képviselői.

Gábor Zsuzsa dr.

Hagyományos megemlékezés a Világnapon: osteoporosis szakmai tudományos szimpózium Győrött

Az Egészségügyi Világszervezet fél évtizeddel ezelőtt határozta el, hogy évente megemlékezik a csontritkulásban szenvedő betegekről, Osteoporosis Világnap keretében. Győr-Moson-Sopron megye önkormányzata koordinálásában – az előző évi hagyományoknak megfelelően – Győrött a Megyeháza dísztermében 2001. október 19-én került sor a szakmai tudományos szimpóziumra. A teltház előtt megtartott rendezvényen az egészségügyi szakdolgozókon kívül számos civil szervezet képviselte magát, melyek felelősséget éreznek ennek a népbetegségnek a leküzdésében.

Győr-Moson-Sopron megye közgyűlése általános alelnöke, *Firtl Mátyás* úr nevében – aki hivatalos elfoglaltsága miatt nem tudott részt venni az ünnepségen – *Schmidt Péter dr.* főorvos köszöntötte a megjelenteket. Az alelnök üzenetében hangsúlyozta, hogy Győr-Moson-Sopron megye önkormányzata humán programjában kiemelt szerepet szánt a prevenciónak, s ennek egyik fontos sarkköve az osteoporosis megelőzésével kapcsolatos tevékenység.

Paller Judit dr. az ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron megyei Intézetének megyei tiszti főorvos helyettese a csontritkulás társadalmi jelentőségéről beszélt. Győr-Moson-Sopron megyei és országos adatok statisztikai összehasonlító elemzésével igazolta, hogy a csontritkulással kapcsolatosan közös társadalmi összefogás szükséges.

Horváth Katalin dr. a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház osteoporosis szakambulanciájának vezetője széles körű áttekintést adott a csontritkulás betegségről. A főorvos asszony elmondta, hogy világszerte mintegy 70 millió embert érint a csontritkulás, hazánkban több százezerre tehető a betegek száma. Részletesen ismertette, hogy a csontritkulás lényege a csontok ásványi anyag tartalmának csökkenése. Ennek következtében csökken a csontok mechanikai szilárdsága, s már kis behatásra is törések léphetnek fel. A törések közül legveszélyesebbek a csípőtáji törések – combnyaktörés – amelyek időskorban életet veszélyeztető állapothoz vezethetnek. A combnyaktörést szenvedett idős emberek kb. 1/3-a veszti életét a törés következtében, további 1/3-a soha többet nem lesz rehabilitálható, tehát hátralévő életében a család és a társadalom segítségére szorul. A főorvos asszony költség/haszon elemzéssel igazolta a megelőzésre szánt összegek fontosságát, hiszen egy combnyaktörést szenvedett beteg ellátása kb. 1 millió forint.

Pálmai Erzsébet dr. reumatológus főorvos a gyógyszeres és fizikoterápiás kezelések mellett fontosnak tartotta kiemelni, hogy az életmód milyen jelentős szerepet játszik a csontritkulás betegség kedvező alakulásában. Minél korábbi a felismerés, annál kedvezőbb lehet a kezelés kimenetele. A főorvos asszony kiemelte, hogy a betegek követése és az egyes kezelések kiegészítő vizsgálatok eredményein alapuló komplex terápiája (CT, mammográfia, UH stb.) meghatározó az osteoporosis gyógyításában.

Tóthné Péntek Ágnes a Petz Aladár Megyei Oktató kórház gyógytornásza a fizikai aktivitás szerepét hangsúlyozta a csontritkulás megelőzésében és kezelésében, míg Kollár Viktória dietetikus az étkezés szerepét ismertette az osteoporosis kezelésében. Ez utóbbi előadó számos diétával kapcsolatos kiadványt és szakkönyvet bocsátott az érdeklődő hallgatóság rendelkezésére.

A szakmai tudományos rendezvényt a csontritkulással kapcsolatos kérdőíves totó kitöltésével kapcsolatos vetélkedő színesítette, a legjobb eredményt elérők számára tárgyjutalmakat biztosítottak a szervezők.

Az Osteoporosis Világnap Győr-Moson-Sopron megyei rendezvénye jó például szolgált a prevencióval kapcsolatos tevékenységnek, a helyszínen a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Osteoporosis szakambulanciájának munkatársai csontsűrűségméréssel kapcsolatos szaktanácsadást biztosítottak a hallgatóság számára. Az érintett 45–60 év közötti korosztály tagjait kérésre előjegyezték a későbbiek során szakambulancián történő részletes vizsgálat céljából.

Schmidt Péter dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Szemere Pál (szerk.): Az allergiás szembetegségek modern megközelítése
Alcon Hungaria Kft., Budapest, 2001.

Gyakran használják a hézagpótló jelzőt a szakkönyvek bemutatása során, de viszonylag kevés új könyvről mondható ez el. A most megjelent mű azonban joggal viseli ezt a jelzőt.

Az allergiás szembetegségekről ugyanis monográfia magyar nyelven még nem jelent meg. Így különösen fontos, hogy napjainkban, amikor az allergiás betegségek robbanásszerűen terjednek, és ezen belül a szem allergiás gyulladásai is járványszerűen szaporodnak, ez a kisalakú kötet megjelent.

Ahogy az alcímben is szerepel, a mindössze 135 oldalas könyv tárgyalja az allergiás szembetegségek patogenézisét, diagnosztikáját, terápiáját és epidemiológiáját. Egyetlen fejezet kivételével, melyet a világszerte jól ismert Bonini testvérpár és munkatársaik írtak, a többi közel 10 fejezet mind illusztris magyar szerzők művei. A fejezetek írói ugyanis mind kiváló magyar szemészek és allergológusok, szakmájuk ismerői. A gondos szerkesztés következtében az olvasó jó áttekintést nyer a téma részleteiről, különféle megközelítéseiről, a terápia lehetőségeiről, valamint a jelenlegi hazai epidemiológiai helyzetről.

Különös előnye a könyvnek, hogy lefedi a kérdéssel kapcsolatos összes tudnivalókat, minden orvos számára érthető módon.

Egy külön kis fejezet foglalkozik a lehetséges terápiák patofiziológiájával, és a kötet végén több mint tíz oldalnyi irodalmi jegyzék egészíti ki a fejezetekben foglaltakat. Kiválóan sikerült a nyomdai reprodukció, ami különösen fontos egy ilyen könyv esetében, ahol patológiás állapotok makroszkópos prezentációja történik. Végül, de nem utolsósorban köszönet illeti az Alcon Hungária Kft.-t, melynek nagyvonalú támogatása tette lehetővé ennek az értékes kiadványnak a megjelentetését, és kívánatra az igénylőknek térítésmentesen postán vagy képviselői útján eljuttatja (Tel.: 06-1-474-30-60, 06-1-474-30-65, Fax: 06-1-474-30-61).

Fehér János dr

Mozgásszervi lágyrészelváltozások fizikális vizsgálata. CD.
Melinda Kiadó és Reklámügynökség 2001. november 27.

Modern technika a tanulás, továbbképzés és önképzés hatásos új módszereit adja az orvos kezébe. Amíg eddig könyvekben lapoztuk fel, aminek utána akartunk nézni, ma sok területen a komputer (PC) is segíteni tud ügyesen összeállított compact lemezek segítségével. Ilyen ez a CD is, amely a mozgásszervek vizsgálatát tárja elénk. Helyes ez a szó, hogy elénk tárja, mert a szöveg mellett (amely nem bőbeszédű, inkább lényegre törő), az egyes vizsgálatok menetét filmszerűen mutatja be. A szövegben apró jelek világítanak, ha egyre rákattintunk, egy mező jelenik meg, és abban egy-egy mozgás, az orvos egy-egy ténykedése tárul fel, például egy kisízület mozgása, egy ín vizsgálata stb.

A lemez a következő fejezeteket ajánlja: Ízületek normális mozgásterjedelme *(Dobos J.)*, Izomfunkciók *(Dobos J.)*, Anamnézis-fájdalom *(Csépai D., Dobos J., Halasi T.)*, Gerinc *(Böröcz I.)*, Vállízület *(Csépai D.)*, Csukló, kéz *(Kovács R.)*, Csípőízület *(Böröcz I.)*, Térdízület *(Dobos J.)*, Ugróízület, láb *(Halasi T.)*, Gyermekkori sajátosságok *(Kiss S.)*. Ezt a kitűnő szerzők életrajzi bemutatása követi, végül irodalomjegyzékben tájékozódhatunk, ha tovább akarunk lépni.

Mint említettem, a szöveg tömör, de ahol kell, mindenütt kinyithatjuk a képanyagot, amely kétszer elismétli a mozgást (ezt azután persze bármennyiszer ismételtethetjük), így látjuk, mit hogyan kell vizsgálnunk, az orvos hogyan helyezkedjék el, mert pl. a gerinc vizsgálatánál – gyereknél különösen – ez is fontos.

Ez a CD különösen ajánlható minden oktatóintézménybe, medikusoknak, szakvizsga előtti felkészülésre. Helye van azonban minden ortopédiai, reumatologiai-mozgásszervi osztályon, és a praktizáló orvosok, háziorvosok és gyerekgyógyászok rendelőjében is, mert segítségével pillanatok alatt megbizonyosodhatnak arról, helyes-e saját technikájuk, és szükség esetén a javításhoz is támpontot kapnak.

Ma, amikor az orvos előtt megjelenő betegek jelentős része éppen mozgásszervi betegségben szenved, illetőleg csont-ízületi-izom problémák miatt jelentkezik, különösen fontos, hogy már az első orvos-beteg találkozásnál pontosan felmérjük állapotát, és ennek megfelelően lássuk el, ha súlyosabb esetről van szó, korrekt leírással küldhessük tovább szakorvos kollégánkhoz.

A lemez jól kezelhető, néhány tíz perc múlva már otthonosan mozog az ember az oldalak, témák között, és hívja elő a kis filmjeleneteket. Alighanem ez a tanulás-utánanézés egyik új és hatásos módszere.

Hankiss János dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket** elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe. A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

HÍREK

A **Semmelweis Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika** *Hepatológia továbbképző tanfolyamot* szervez. A tanfolyam időpontja: *2001. április 24–27.*
Helye: Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
További információ: *Fehér János dr.*, Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
Tel./Fax: 317-4548,
e-mail: feher@bel2.sote.hu

Kapuváron (Győr-Moson-Sopron megye) *felnőtt háziorvosi* és *felnőtt fogorvosi praxis* azonnal eladó.
Érdeklődni az alábbi telefonszámokon lehet: 06-96-241-982 és 06-20-423-6167

Meghívó
a **„III. Sümegi Orvos Napok"** címmel *2002. augusztus 30. és 2002. szeptember 1.* között Sümegen megrendezésre kerülő konferenciára.
További információ: *Fehér János dr.*, Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
Tel./Fax: 317-4548,
e-mail: feher@bel2.sote.hu

A **Magyar Életbiztosítási és Orvostani Társaság** *2002. évi* országos, nemzetközi részvételű konferenciáját *2002. május 30. és 2002. június 1.* között rendezi. Helyszín: Balatonaliga
Hivatalos nyelv: magyar
További információ: *Fehér János dr.*, Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
Tel./Fax: 317-4548,
e-mail: feher@bel2.sote.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 gyógyszer-nagykereskedőktől rendelhetik meg. Kérjük ajánlják betegeiknek! BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása! Sax Kft.
Tel.: 409-3643,
e-mail: saxkft@gepaard.net

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

1. A **Keszthely Városi Kórház** állást hirdet a *Központi Anaesthesiologiai és Intenzív Betegellátó Osztályára szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés: kiemelt, az állás vállalkozási formában is ellátható, azonnal betölthető, lakás megbeszélés tárgyát képezi.
Érdeklődni: *dr. Szép László* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/2003

2. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Sebészeti Osztályára*
– *sebész,*
– *traumatológus szakorvos vagy*
– *szakvizsga előtt álló* kolléga részére.
Bérezés, lakás megegyezés szerint.
Érdeklődni: *dr. Benedek György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 83/311-060/1200

3. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Gyermekosztályra*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható. Rehabilitációs és fizikoterápiás szakképzésre lehetőség van.
Érdeklődni: *dr. Károlyi György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06/83 311-060/1600

4. A **Keszthely Városi Kórház** pályázatot hirdet *Röntgen osztályára*
– *szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló* kolléga részére. Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.
Érdeklődni: *dr. Ifi Ferenc* osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 06/83 311-060/2400
A pályázatok benyújtása:
dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos Keszthely Városi Kórház
8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Tel.: 06/83 311-060/1100

A **Mátrai Állami Gyógyintézet** (3233 Mátraháza) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézet izotóp laboratóriumába *egy fő laboratóriumvezető főorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltételek:
– egyetemi végzettség
– izotóp szakorvosi képesítés
– legalább 5 év szakmai gyakorlat
Előnyt jelent:
– belgyógyász vagy klinikai szakvizsga
– tudományos fokozat
Csatolandó
– diploma és szakvizsga hiteles másolata
– erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi)
Bérezés megegyezés szerint.
Lakást az intézet tud biztosítani.
Az állás a pályázatok elbírálása után azonnal betölthető.
Pályázatokat az alábbi címre kérjük megküldeni:
Mátrai Állami Gyógyintézet
Dr. Négyesi Zsolt főigazgató főorvos
3233 Mátraháza

Az **Országos Sportegészségügyi Intézet** (1123 Budapest, Alkotás u. 48.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Rehabilitációs és Fizioterápiás Osztályra 1 fő orvosi* állásra.
Feltételek:
– orvosi diploma,
– klinikai szakvizsga vagy szakvizsga előtt állás
Előny:
– angol nyelvismeret,
– számítógép-kezelői ismeretek
Csatolandó:
– erkölcsi bizonyítvány,
– önéletrajz,
– diploma fénymásolata,
– szakvizsga fénymásolata,
– MOK tagsági igazolvány fénymásolata,
– működési regisztráció fénymásolata
Pályázati határidő: 30 nap

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, gyomor, colon és a pancreas betegségeiben
Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Pár Alajos dr., Papp János dr.

Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában
Halmai Vilmos dr., Szász Katalin, Morava Éva dr., Illés Tamás dr.

Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiában
Tomcsányi János dr., Arabadzisz Hrisula dr., Zsoldos András dr., Marosi András dr., Beck Katalin dr.

Cutan lymphomák diagnosztikája
Marschalkó Márta dr.

Genetika májbetegségekben
Pár Alajos dr., Szalay Ferenc dr., Lakatos Péter László dr., Nagy Zsuzsanna dr., Mózsik Gyula dr.

Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata
Horváth Beáta dr., Márton Zsolt dr., Halmosi Róbert dr., Alexy Tamás dr., Szapáry László dr., Vékási Judit dr., Bíró Zsolt dr., Habon Tamás dr., Késmárky Gábor dr., Tóth Kálmán dr.

Multicystás dysplasiás vese: kórlefolyás, az ellenoldali vese növekedésének összehasonlítása a solitaer és a normális vese növekedésével
Kis Éva dr., Verebély Tibor dr., Várkonyi Ildikó dr., Máttyus István dr.

Indigókarmin festékkontraszt módszer alkalmazása nagy felbontóképességű elektronikus endoszkópia során
Szalóki Tibor dr.

Antiarrhythmiás nem szív- és érrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmiák
Fazekas Tamás dr., Liszkai Gizella dr.

Akut toxikológiai eseteink klinikánk 10 éves beteganyagában
Kovács Tibor dr., Páll Dénes dr., Abafalvi Zsuzsa dr., Karányi Zsolt dr., Wórum Ferenc dr., Mátyus János dr., Kárpáti István dr., Balla József dr., Újhelyi László dr., Kakuk György dr.

Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése
Lázár György dr., Ormándi Katalin dr., Hajnal Papp Rozália dr., Zöllei István dr., Szentpáli Károly dr., Paszt Attila dr., Kallai Árpád dr., Balogh Ádám dr.

Hepatitisvírusok és hepatocarcinogenesis
Kiss András dr., Lotz Gábor dr., Kaposi Novák Pál dr., Schaff Zsuzsa dr.

Súlyos hereditaer V. faktor-hiányos beteg esetének ismertetése
Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr., Magyarosy Edina dr., Szabó Teréz dr., Ajzner Éva dr.

Az akut coronariasyndromában alkalmazott invazív diagnosztika és terápia gyakorisága a magyar és a nemzetközi gyakorlatban (nemzetközi vizsgálatok adatai alapján)
Keltai Mátyás dr., Márkus Rita dr., Sitkei Éva dr., Zorándi Ágnes dr.

A génterápia lehetőségei májbetegségekben
Pár Alajos dr., Lakatos Péter László dr., Abonyi Margit dr., Szalay Ferenc dr., Mózsik Gyula dr.

Emberi immunhiányt okozó vírus pozitív esetek intravénás droghasználók között
Rácz József dr., Újhelyi Eszter dr., Fehér Beáta dr.

Mucolipidosis II. szokatlan biokémiai paraméterekkel
Morava Éva dr., Eduard Paschke, Tóth Gábor dr., Dobos Matild dr., Melegh Béla dr., Kosztolányi György dr.

Occult emlőcarcinoma diffúz lépmetastasisa incompatibilis vércsoportantigén-determinánsokkal
Baranyay Ferenc dr., Bethlen Klára dr.

Új utak és szemlélet az érgyógyászatban
Nemes Attila dr.

Antithrombotikus kezelés és heveny felső gastrointestinalis vérzés
Udvardy Miklós dr., Palatka Károly dr., Tornai István dr., Altorjay István dr.

A petefészkek transpositioja méhnyakrák miatt végzett radikális méheltávolítás során
Sipos Norbert dr., Szánthó András dr., Csapó Zsolt dr., Bálega János dr., Demeter Attila dr., Papp Zoltán dr.

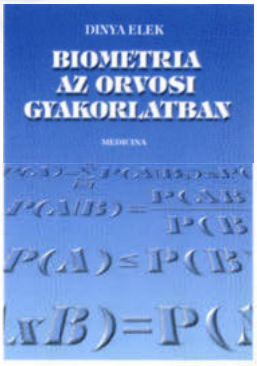
Gondolatok az akut has problematikájáról az alapellátásban
Riesz Tamás dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

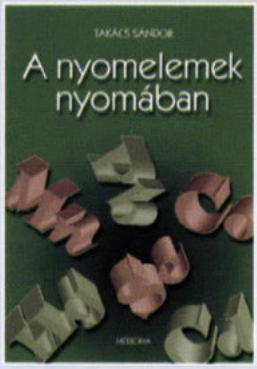
Dinya Elek

Biometria az orvosi gyakorlatban



A biometria ma már nélkülözhetetlen része az orvostudománynak. A szerző az alapfogalmakon túl bemutatja a gyakorlat számára fontosabb statisztikai vizsgálatok lépéseit, a megértéshez szükséges elméleti háttérrel együtt. Az általános matematikai tudás elegendő a könyv anyagának megértéséhez. Az elsődleges cél olyan „problémamegoldó receptek" bemutatása – a jól ismert Excel program segítségével –, amelyek révén az olvasó – alapszintű számítástechnikai tudás birtokában – megoldhatja biometriai problémáit. A munka végigolvasása során elsajátítható szemlélet elősegíti a könyvben nem tárgyalt, bonyolultabb statisztikai módszerek megértését is.
Tudományos folyóiratokban csak olyan közlemények jelenhetnek meg, amelyekben az adatokból levont következtetések statisztikailag megalapozottak. Ehhez nyújt segítséget ez a hézagpótló könyv, amelyet PhD-hallgatóknak, tudományos munkát folytató vagy az azt most kezdő szakembereknek ajánlunk.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 484 oldal *Bolti ár:* 4300 Ft



Takács Sándor

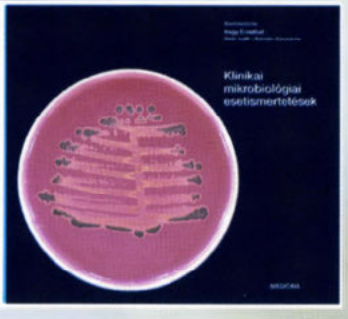
A nyomelemek nyomában

A nyomelemek iránti érdeklődés az utóbbi időben sem csökkent, széles körű alkalmazásuknak (talajjavítás, takarmányok dúsítása, gyógyászati felhasználás) lehetünk tanúi. A szerző reális képet ad a nyomelemek környezeti előfordulásáról, a hatásirányairól, az emberi szervezetben játszott kóroki szereéről.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft

Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

Szerkesztette: Nagy Erzsébet



A könyv elsősorban a graduális és a posztgraduális képzést szolgálja. Hazai infektológiai eseteket dolgoz fel a klinikai mikrobiológus szemszögéből. Az esetek klinikai tüneteinek leírása mellett hangsúlyt helyez az oki diagnózishoz vezető laboratóriumi módszerek ismertetésére, a mintavételi, mintabeküldési, feldolgozási metodikákra, a laboratórium választásának szabályaira, a racionális antibiotikumfelhasználásra.

Formátum: 226 × 202 mm *Terjedelem:* 348 oldal *Bolti ár:* 4500 Ft

MEDICINA

sanofi~synthelabo

STILNOX®

ZOLPIDEM



Az éjszaka nyugalma-

a nappal lendülete

Sanofi-Synthélabo Rt. 1043 Budapest, Tó utca 1-5. – P.O.Box: Hungary 1325 Pf. 110

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 52. szám 2001. december 30.

490 Ft

Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, a gyomor, a colon és a pancreas betegségeiben 2883

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában 2893

Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiában 2899

A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

Cutan lymphomák diagnosztikája 2903

HORUS

Az anatómiai nyelv a XX. században 2907

Borsos-Nachtnébel Ödön professzor emlékezete 2910

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2913

BESZÁMOLÓK 2926

[illegible] Nagyvárad tér 4.

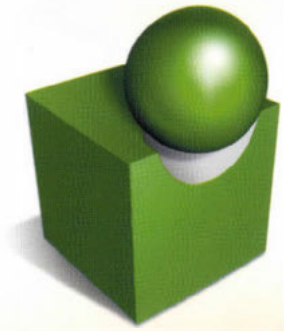


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 142 (2001) 52 • 2881–2928 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Hypertonia

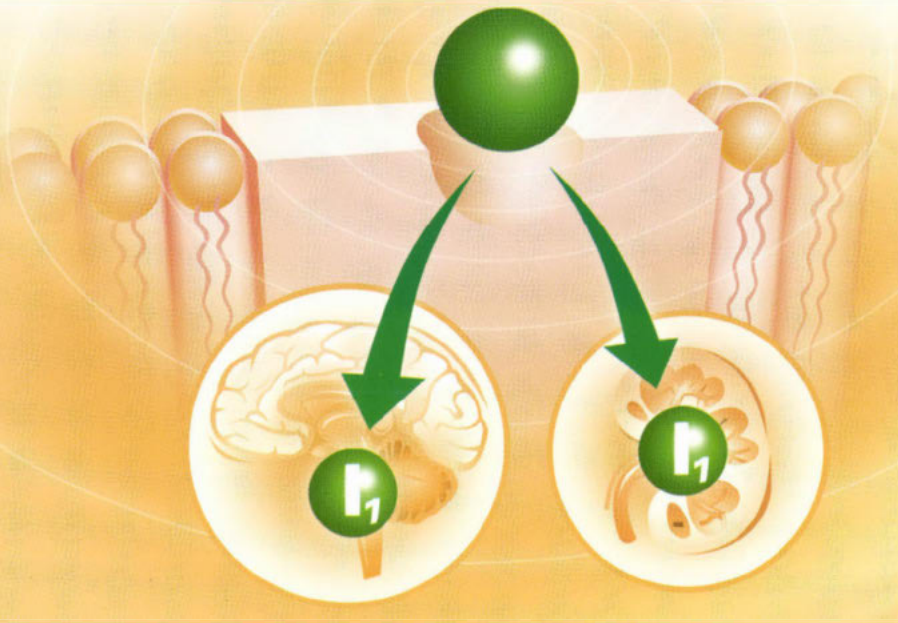


A hypertonia átfogó kezelésére

TENAXUM®

rilmenidin

1 tabletta naponta



- Szelektív kötődése által az I_1 imidazolin receptorokon normalizálja a szimpatikus túlsúlyt[1]
- Fokozatosan és tartósan csökkenti a vérnyomást[2]
- Szignifikánsan csökkenti a balkamra-hypertrophiát[2]
- Javítja a glukóztoleranciát és inzulinérzékenységet[3]
- Csökkenti a microalbuminuriát[4]
- Kiválóan tolerálható[2]

Egyszerű adagolás — 1 tabletta naponta — doboz havonta

Rövidített alkalmazási előírás:

ATC: C02A C06

TENAXUM® 1 mg tabletta. Hatóanyaga, a rilmenidin, antihypertensiv hatású oxazolinszármazék. Az I imidazolin receptorokon kifejtett agonista hatás miatt mind centrálisan, mind perifériásan gátolja a szimpatomimetikus aktivitást, ezáltal csökkenti az artériás vérnyomást. **Hatóanyag:** 1 mg rilmenidium (1,544 mg rilmenidium phosphoricum formájában) tablettánként. **Javallatok:** Essentialis hypertonia. **Ellenjavallatok:** Rilmenidinnel szembeni túlérzékenység. Sick sinus syndroma, sinoauricularis blokk, II vagy III. fokú AV-blokk. Bradycardia (nyugalmi pulzus < 50/min). Malingus arrhythmia. Súlyos szívelégtelenség. Súlyos depresszió. Elrehaladott veseelégtelenség (creatinin-clearance < 30 ml/perc, krónikus dialysis). Terhesség, szoptatás (ld. Figyelmeztetés is). **Adagolás: Felnőtteknek:** A javasolt adag naponta 1-szer 1 mg (1 tabletta) reggel, étkezés előtt. Ha egyhavi kezelést követően a vérnyomás nem kielégítő, az adag emelhető napi 2-szer 1 mg-ra (1 tabletta reggel, 1 tabletta este). A Tenaxum adható idős és diabeteses hypertoniásoknak is. Veseelégtelenségben, ha a creatinin-clearance nagyobb, mint 30 ml/perc, az adagot nem kell megváltoztatni. 30 ml/perc alatti creatinin-clearance, ill. krónikus dialysis esetén kellő tapasztalat hiányában nem alkalmazható. A kezelést folyamatosan kell folytatni. A kezelést a dózis fokozatos csökkentésével kell abbahagyni. **Gyermekek:** Tapasztalat hiánya miatt gyermekkorban alkalmazása nem ajánlott. **Mellékhatások:** Gyengeség, fáradékonyság, aluszékonyság, remegés, álmatlanság, epigastrialis fájdalmak, szájszárazság, diarrhoea, bőrkiütés: ritkán hideg végtagok, orthostatikus hypotonia, szexuális zavarok, nyugtalanság, depresszió, oedema, izomgörcsök, hányinger, obstipatio, hőhullámok, bőrviszketés. **Gyógyszerkölcsönhatások:** MAO-inhibitorokkal való együttes adása nem ajánlott. Fokozott óvatosság szükséges triciklikus antidepresszánsokkal való együttes alkalmazás esetén, mivel ezek a rilmenidin vérnyomáscsökkentő hatását részlegesen antagonizálhatják. Egyéb antihypertensivumokkal együtt adva a hatásfokozódás lehetőségére gondolni kell. Nyugtatók, altatók szedatív hatását esetleg fokozhatja. ß-blokkolókkal történő kombinálása esetén (különösen nem cardioselectiv szerek esetében, hasonlóan az egyéb centrálisan ható, szimpatikus aktivitást csökkentő szerekhez) a Tenaxum kezelést csak a ß-blokkoló kezelés leépítését követően néhány nappal később javasolt felfüggeszteni (vérnyomásemelkedés veszélye miatt). **Figyelmeztetés:** A közelmúltban vascularis történésen (stroke, myocardialis infarctus) átesett betegeknek a Tenaxum – hasonlóan egyéb vérnyomáscsökkentőkhöz – csak rendszeres orvosi ellenőrzés mellett adható. A kezelés alatt alkohol fogyasztása nem ajánlott. A gépjárművezető képességet és balesetveszélyes munka végzését hátrányosan befolyásolhatja, az ezektől való esetleges eltiltás mértékét és időtartamát a kezelőorvos határozza meg. **Terhesség, szoptatás:** (ld. még ellenjavallatok) Bár állatkísérletek során sem teratogén, sem embriotoxikus hatást nem észleltek, terheseknek kellő tapasztalat hiányában nem adható. Az anyatejbe a rilmenidin kiválasztódik, ezért a gyógyszer adása szoptatás időszaka alatt ellenjavallt. **Túladagolás:** Túladagolással kapcsolatban kiterjedt tapasztalatok nincsenek. Jelentős túladagolás esetén a várható tünetek: hypotensio, ébersági zavarok. A szokásos elsődleges ellátás (gyomormosás, aktív szén adása) mellett a tünetek függvényében szimpatomimetikus szerek adása is szükséges lehet. A rilmenidin gyengén haemodializálható. **Eltartása:** szobahőmérsékleten. **Megjegyzés:** Csak vényre rendelhető. **Csomagolás:** 30 db tabletta. (Servier/EGIS) Alkalmazási előírás OGYI-eng száma: 2360/40/97.

Referencia: 1. Head G. A. et al AHA, New Orleans 1996, Abstract; 2. Hypertonia és nephrologia 2000; 4 (2): 61-118; 3. De Luca N et al J Hypertension 2000; 18: 1515-1522. 4. Bauduceau B et al J Cardiovas Risk 2000; 7: 57-61.

[redacted]

További információ:

[redacted]

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 52. szám – 2001. december 30.



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. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), 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 ORVOSI KÖZÖS KÖNYVTÁRA

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 52. szám – 2001. december 30.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 30., 2001. Volume 142. No. 52.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, a gyomor, a colon és a pancreas betegségeiben
Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Pár Alajos dr., Papp László dr. 2883

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában
Halmai Vilmos dr., Szász Katalin, Morava Éva dr., Illés Tamás dr. 2893

Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiában
Tomcsányi János dr., Arabadzisz Hrisula dr., Zsoldos András dr., Marosi András dr., Beck Katalin dr. 2899

A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

Cutan lymphomák diagnosztikája
Marschalkó Márta dr. 2903

HORUS

Az anatómiai nyelv a XX. században
Donáth Tibor dr. 2907

Borsos-Nachtnébel Ödön professzor emlékezete
Honti József dr. 2910

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2913

BESZÁMOLÓK 2926

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2927

Molecular genetics and gene therapy in the diseases of the oesophageus, stomach, colon and pancreas
Lakatos, P. L., Lakatos, P., Pár, A., Papp, J. 2883

CLINICAL STUDIES

Decreased bone mineral density in neurofibromatosis-1 patients with spinal deformities
Halmai, V., Szász, K., Morava, É., Illés, T. 2893

Acut heart rate control with intravenosus amiodarone in patients with heart failure and atrial tachyarrhythmias
Tomcsányi, J., Arabadzisz, H., Zsoldos, A., Marosi, A., Beck, K. 2899

QUESTIONS OF DIAGNOSTICS

Diagnosis of cutaneous lymphoma
Marschalkó, M. 2903

HORUS

Language of anatomy in 20th century
Donáth, T. 2907

Memoir of professor Edmund Boros-Nachtnébel
Honti, J. 2910

FROM THE LITERATURE 2913

CONGRESS REPORTS 2926

Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, a gyomor, a colon és a pancreas betegségeiben

Lakatos Péter László dr.[1], Lakatos László dr.[2], Pár Alajos dr.[3] és Papp János dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)[1]
Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Veszprém (osztályvezető főorvos: Rednik András dr.)[2]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)[3]

Az elmúlt 20 évben a genetikai ismeretek robbanásszerű növekedésének és megváltozásának vagyunk tanúi. A betegségek előidézésében vagy annak konkrét megjelenésében egyre nyilvánvalóbb a genetikai tényezők szerepe. Talán a legjobban ismert terület az onkogenezis, ahol a többlépcsős folyamat egymást követő molekuláris genetikai lépéseit egyre jobban értjük meg. Megtudtuk azt, hogy a rákok többsége genetikailag is heterogén, egy adott betegben a több különböző mechanizmus egyidejűleg is jelen lehet. Bizonyos genetikai mutációk benignus és malignus betegségekben is kimutathatók, ezért interpretációjuk igen nagy körültekintést igényel. A genetika fontos gyakorlati alkalmazási területe lehet a génterápia, amely a jövő reményteli, egyben félelmetes távlatait vetíti előre.

Kulcsszavak: molekuláris genetika, tumorgenezis, gastrointestinalis tumorok, génterápia

Molecular genetics and gene therapy in the diseases of the oesophageus, stomach, colon and pancreas. There has been a major improvement in our knowledge in the area of molecular genetics in the past 20 years. It has become evident that genetic factors are important in the initiation, progression and prognosis of most diseases. Many studies addressed the issue of tumorigenesis, which provided insight into the molecular basis of the sequencional development of cancer, driven by the accumulation of genomic defects. Most of the neoplasms are genetically heterogeneous, independent pathways and simultaneous tumorigenesis may exist within the same organ. As some mutations exist in benignant and also in malignant conditions, it is an important challenge to define the molecular characteristics of significant versus non-significant lesions. A new form of therapeutic intervention is gene therapy. During the next decade it will likely play an increasing role in clinical practice and particularly in the treatment of cancer.

Key words: molecular genetics, tumorigenesis, gastrointestinal malignancies, gene therapy

A különböző betegségek patogenezisében genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Ezek súlya egy adott betegségben változó, de ismereteink mélysége is változik. A genetika ma nem elsősorban a mendeli genetikát jelenti (bár annak értéke ma sem vitatható), hanem a molekuláris genetikát, melynek robbanásszerű fejlődése már eddig is sok betegségről alkotott képünket átalakította, és valószínű, hogy a közeljövőben egyre inkább napi, klinikai gyakorlati jelentőséget is fog kapni.

A betegségek genetikai megismerése részben epidemiológiai vizsgálatokat, családfavizsgálatokat jelent, részben molekuláris genetikai kutatást, a genom minél alaposabb megismerését.

Csaknem befejeződött az a hatalmas munka (Human Genom Organisation: HUGO), amely szekvenciálisan ismertté teszi az emberi genomot. A kutatás persze ezzel nem ér véget, mert a génnek „térképszerű" megismeréséből az egyes betegségekhez a kapcsolatot megtalálni a jövő feladata. A genetikai ismeretek gyakorlati alkalmazásának fontos célja, hogy közelebb jussunk az egyes betegségek etiopatogeneziséhez, felismerjük, hogy az egyes betegségek kialakulásában milyen szerep jut a genetikus tényezőknek, melyek azok a genetikailag kimutatható eltérések, amelyek hajlamosítanak bizonyos betegségekre, illetve konkrét szerepet játszanak abban. Ez a betegségek prevenciója szempontjából is fontos.

Az egyes betegségek kialakulásában szerepet játszó genetikai eltérés hordozója a DNS mutációja. A DNS szerkezete korántsem annyira stabil, mint korábban gondolták, szerkezete külső és belső hatásokra állandóan változik. Bizonyos DNS-eltérések a normális variáns részét képezhetik (polimorfizmus), a határ a variáns és a genetikai hiba között nem éles. A betegségek kialakulásában szerepet játszó genetikai ok lehet egy génhez kötött (monogén, ezek a mendeli szabályok szerint autoszomális domináns vagy recesszív módon, vagy például nemhez kötötten öröklődnek), poligén, vagy szerzett.

Molekuláris genetikai szempontból a daganatok poligénes betegségek, amelyekben bizonyos mértékben öröklött, nagyobb részben azonban szerzett DNS-mutációk játszanak szerepet. A definitív tumor kialakulásához általában 3–4 mutáció szükséges.

Rövidítések: CRC = colorectalis carcinoma; APC = adenomatosus polyposis coli; MSI = microsatellita instabilitás; MSS = microsatellita stabilitás; HNPCC = hereditaer nem polyposisos colorectalis rák; CI = kromoszomális instabilitás; LOH = heterozygositás elvesztése; COX = ciklooxigenáz; IFN = interferon; IBD = gyulladásos bélbetegség

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A mutációk – túlélés esetén – a sejtek számára proliferációs előnyt jelentenek. A DNS-mutációk fölött egy állandó, ellenőrző, reparációs mechanizmus őrködik, amennyiben ez a hibákat nem tudja korrigálni, programozott sejthalált (apoptosist) indukál. A tumorgenezis-modellek éppen ezeket, a normális sejt rákos transzformációjának egymást követő genetikai és morfológiai lépéseit próbálják megmagyarázni. Az újabb kutatások alapján ma már tudjuk, hogy nincsen egy közös út, a genetikai sérülések különböző mechanizmusok útján (például microsatellita instabilitás, kromoszomális instabilitás, DNS-metiláció) vezetnek végül is a rák kialakulásához. Fontos továbbá, hogy a különböző utak egy adott esetben együtt is jelen lehetnek, azaz a rákok többsége genetikailag is heterogén. Még izgalmasabb kérdés, hogy bizonyos genetikai eltérések benignus betegségekben is kimutathatók, így ezek interpretációja igen nagy körültekintést igényel.

A genetika másik fontos gyakorlati alkalmazási területe a génterápia, mely ma még gyermekcipőben jár, de a jövő reményteli, egyben félelmetes távlatait vetíti előre.

Az áttekintésben a colon, a nyelőcső, a gyomor és a pancreas betegségeinek genetikai hátterét, a betegségek, elsősorban malignus folyamatok patogenezisében fontos, illetve fontosnak tűnő eltéréseket próbálják a szerzők bemutatni. A közelmúltban több magyar összefoglaló közlemény jelent meg a tumorgenezis molekuláris genetikai vonatkozásai, colorectalis carcinoma, általános genetikai ismeretek tárgykörében, ezeket illetően utalunk az ott leírtakra (42, 46, 52).

Tumoros betegségek

Colorectalis rák

A legtöbb adattal a gastrointestinalis malignus betegségek közül a colon daganatairól rendelkezünk. Ennek oka részben az, hogy a családi öröklődést mutató ráktípusok viszonylag nagy számban fordulnak elő, másrészt a praemalignus polypusok és adenomák gyakoriak és könnyen azonosíthatók, ill. hozzáférhetők. Nem meglepő, hogy a klasszikus – adenoma-carcinoma szekvenciára épülő – tumorgenezis-modellek a colondaganatok vizsgálatán alapulnak. A sokáig olyan logikusnak tűnő kép – mely az egymás utáni morfológiai lépéseket és a hozzájuk kapcsolódó genetikai eltéréseket taglalta – az újabb kutatások alapján egyre nehezebben értelmezhető. Kiderült, hogy nincsenek sine qua non mutációk, szinkrón laesiókban a genetikai hibák különbözők lehetnek – a tumorok genetikailag heterogének –, ez is megerősíti, hogy a carcinogenesis több egymástól független úton végbemehet, akár egyidejűleg egy adott szervben, jelen esetben a colonban (47).

A legismertebb gén az *APC* (adenomatosus polyposis coli) gén. A familiaris rákok vizsgálata irányította erre a génre a figyelmet, azonban sporadikus carcinomákban is közel 70%-ban fordul elő a gén mutációja (44). A gén inaktivitásához, az adenoma kialakulásához a gén kettős hibája szükséges. Az első hiba általában meghatározza a második mutáció helyét is. Microsatellita instabil (MSI-H) tumorokban ugyanakkor ritka az APC mutációja.

A *K-ras* gén mutációja a kis adenomákban ritka, előfordulása a villosus polypusokban egyre gyakoribb, a rákok közel felében fordul elő. A microsatellita instabilitás (MSI) szempontjából különböző tumorokban a K-ras mutáció előfordulása eltérő (MSI-H igen ritka, MSS 30%, MSI-L 50%).

További ismert klasszikus genetikai eltérések colorectalis rákokban a 18q kromoszóma heterozygositásának elvesztése (LOH), illetve a p53 tumorszuppresszor gén mutációja.

A colorectalis carcimoma patogenezisének mechanizmusa

Az újabb adatok alapján a lehetséges mechanizmusok: microsatellita instabilitás, kromoszomális instabilitás és a DNS-metiláció megváltozása.

1. *Microsatellita instabilitás (MSI).* A microsatelliták rövid repetitív szekvenciák, általában a DNS nem kódoló szakaszán belül. Lehetnek mono-, di-, tri-, tetranukleotid ismétlődések, gyakori ezek hibája (RERs: replication errors). Klinikai jelentőségét az adja, hogy kódoló szakaszokat is érinthet (mismatch repair gének, TGFβRII, IGF2R, BAX stb.). Az MSI szempontjából megkülönböztethetők MSI-H (a microsatellita locusok több mint 30–40%-a hibás), MSI-L (< 30%) és MSS (microsatellite stable), azaz MSI-t nem mutató tumorokat.

A *hereditaer nem polyposisos colorectalis rák* (HNPCC) hátterében a különböző mismatch repair gének mutációja áll (leggyakrabban hMSH2, hMLH1) (20).

A *sporadikus rák*ok egy részében (10–15%) szintén fontos szerepet játszik az MSI. Olasz szerzők sporadikus vastagbélrákok 19%-ában találtak MSI-H-t, a tumorok gyakrabban voltak proximalis lokalizációjúak, diploidak, differenciálatlanabbak és kevesebb volt az extramuralis invázió (11). A prognózis ugyanakkor az MSI-H csoportban lényegesen kedvezőbb volt, mint az MSI-L, ill. MSS csoportban.

Gyakorlati jelentőségű, hogy MSI-H a kombinált kezelés hosszú távú túlélésre gyakorolt hatása szempontjából is kedvező prognosztikus tényezőt jelent (62).

2. *Kromoszomális instabilitás (CI).* Lényege, hogy egyes kromoszómarészletek vagy teljes kromoszómák elveszhetnek, ill. többletként jelentkezhetnek. Fontos a heterozygositás elvesztése (LOH), ami genetikai hibát csak abban az esetben jelent, ha a megmaradt és duplikálódó kromoszómarészlet hibás. Gyakori, fontos érintett szakaszok a 18q (DCC, SMAD4) és a 17p (SMAD2, p53).

3. *Epigenetikus eltérések, a DNS-metiláció megváltozása* (58). A DNS metil-transzferáz enzim minden egyes egyénben egy jellegzetes metiláltsági állapotot alakít ki. A gének promoter régiójának hipermetilációja a gén expresszióját, működését befolyásolja. Idősebb korban a metiláltsági állapot kedvezőtlenül változik. Az O^6-metilguanin DNS metiltranszferáz hipermetilációja a K-ras onkogén G-A mutációjával jár együtt (8). Érintheti a hipermetiláció a mismatch repair géneket, de kimutatták a sejtciklus szabályozásában fontos p14ARF és p16INK4a, illetve az APC gének hipermetilációját is (45).

Az utóbbi évek kutatásai alapján jelentősen módosult coloncarcinoma kialakulására vonatkozó korábbi modell sporadikus rákok esetén (5). Az elképzelt fő utak: a) APC/β-catenin aktiváció, b) DNS mismatch repair, c) TGF-β/SMAD.

APC/β-catenin: A plazmamembránhoz kötött E-cadherin/β-catenin komplexről a β-catenin az APC/GSK-3 (glikogénszintáz kináz) komplexhez kötődik, ami a cytoplasmában jelen lévő β-catenin lebontását irányítja. A komplex vázát az axin alkotja. A cytoplasmában a proteinfoszfatáz B56 alegysége szintén hozzájárul a β-catenin szignál szabályozásához a GSK-3 defoszforiláció útján. Az APC vagy a β-catenin mutációja esetén a β-catenin lebontása nem történik meg, a molekula felhalmozódik és a sejtmagba transzlokálódik. Itt a TCF-4-hez (T-sejt faktor) kötődik, ezáltal számos, a sejtek proliferációját befolyásoló gén expresszióját eredményezi (c-myc, cyclin D1, PPARδ, c-jun, gastrin). A sejtmagban a negatív regulációt a TAK és az NLK végzi a TCF-4 gátlása útján.

DNS mismatch repair: eddig öt különböző gén tartozik a géncsaládhoz: hMSH2, hMSH6, hMHL1, hPMS1, hPMS2. Leggyakrabban a hMSH2 és hMHL1 mutációja mutatható ki. A gének nem csak pontmutációk, hanem microsatellita instabilitás, illetve epigenetikus mechanizmusok, például promoterrégió hipermetilációja (lásd korábban) útján is inaktiválódhatnak, expressziójuk megváltozhat.

TGF-β/SMAD: A TGF-β hatását a TGF-β-receptor-2 közvetíti, melyet a sejtmagba az úgynevezett SMAD-proteinek közvetítenek (elsősorban a SMAD2, 3 és 4). A sejtmagban az SMAD-komplex specifikus kötőszekvenciákhoz kapcsolódik, ezáltal számos, a sejtciklus szabályozásában fontos gén expresszióját szabályozza: CDK-inhibitorok, p15, p21, cyclin D1, TGF-β *(1. ábra).*

Egyéb genetikai vonatkozások

A CRC szűrése szempontjából áttörést hozhatna a székletben a levált hámsejtek DNS-meghatározásán alapuló diagnosztikus teszt. Több próbálkozás történt ilyen irányban (1). A tesztpanelek bíztatóak, de egyelőre költségesek.

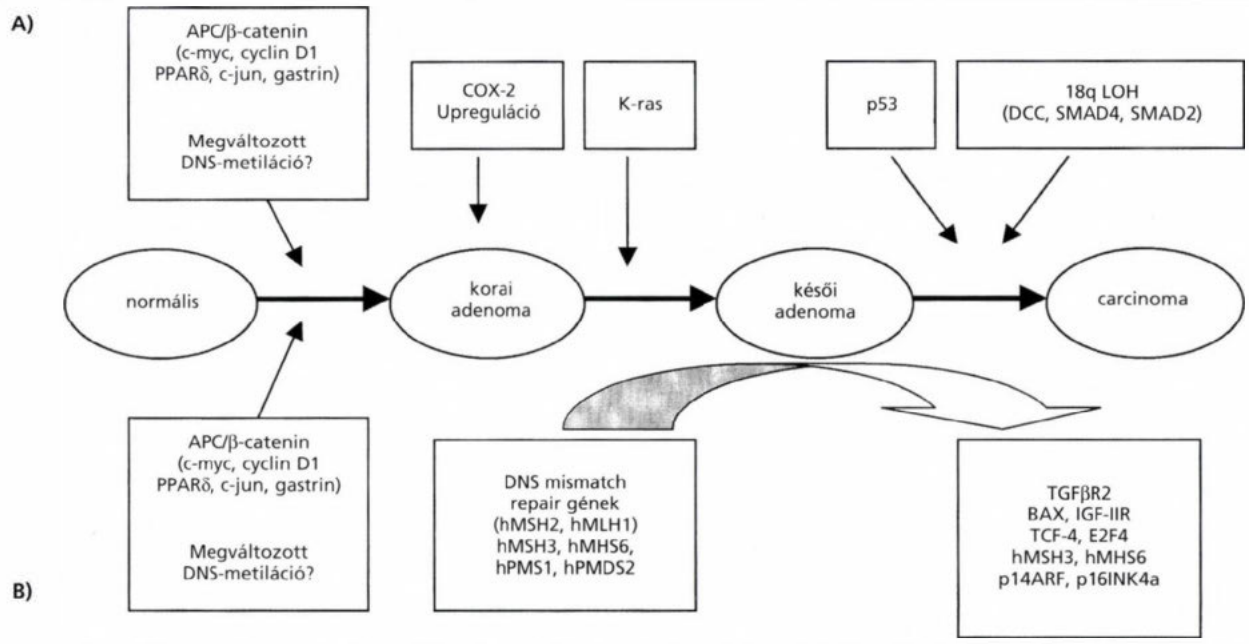
Számos adat bizonyítja, hogy a ciklooxigenáz (COX) enzim szerepet játszhat a CRC patogenezisében. Klinikai megfigyelés, hogy a vastagbélrák incidenciája acetil-szalicilsavat szedőkben alacsonyabb. CRC-ben fokozott COX-2-expressziót mutattak ki, illetve COX-2-gátló adása fokozott apoptosist indukált, valószínűleg a proapoptoticus gén, a par-4 (prostate apoptosis response) útján (70). A COX-gátlásnak (mind a szelektív, mind a nem szelektív COX-gátlóknak) a CRC kemoprevenciójában gyakorlati jelentősége van.

A sejtek proliferációs képessége szempontjából fontos szerepe van egy különleges RNS-nek, a telomerázának. A telomérák repetitív DNS-szekvenciáinak (TTAGGG) szintetizálásáért felelős az enzim, hatására a sejtek képessé válnak a kontroll nélküli proliferációra. Colorectalis carcinomákban tízszeres telomerázaktivitást figyeltek meg a kontroll, ép szövetekhez képest (50). Az aktivitás fokozódása a lokális invazivitással mutatott kapcsolatot. Familiaris rákok (FAP) esetén kimutatták, hogy a telomerázaktivitás növekedése már a p53 mutációja előtt bekövetkezik, és az adenoma-carcinomába való átmenetet segíti elő. A telomeráz gátlása a kemoterápia fontos támadáspontja.

Terápia

A genetikai ismeretek terápiás jelentősége egyelőre szerény.

A p53 mutációja esetén próbálkoztak a vad p53 indukciójával (61). Kísérletesen bejuttatott anti-K-ras ribozim proliferációgátló hatású volt coloncarcinoma sejtvonalakon, a sejtek fokozott érzékenységet mutattak a kemote-



1. ábra: A sporadikus colorectalis rák kialakulásában fontosnak tartott genetikai sérülések lehetséges modellje. **(A)** A rákok kialakulása során a polypusokból specifikus egymást követő genetikai sérülések útján alakul ki a carcinoma. Az ilyen típusú rákok 85%-a kromoszomális instabilitást, ugyanakkor microsatellita stabilitást (MSS) mutat. **(B)** A rákok maradék 15%-ában microsatellita instabilitás (MSI) található, ezen esetekben a carcinogenesis lépéseit követő genetikai eltérések hasonlóak a hereditaer, nem polyposisos colorectalis rákban (HNPCC) megfigyelthez

rápiás szerek iránt is (cisplatin, adriamycin, 5-fluorouracil, vincristin, etoposide). A sejtproliferációt gátló hatásúnak tartott intestinalis trefoil faktor (ITF) transzfekciójával arányosan mind *in vitro* mind *in vivo* jelentősen csökkent a coloncarcinoma-sejtek proliferációja. Immunoterápiás próbálkozások történtek adenovírussal (AdV) bejuttatott CD40L, IL-18 és Ig-kappa, IFN-g indukálta protein-10 és IL-12 együttes adásával. A tanulmányok kedvező hatásúnak találták *in vitro*, illetve állatkísérletekben is (32, 69). Suicid génnel is történtek terápiás próbálkozások: E. coli citozindeaminász, illetve uracil-foszforibozil-transzferáz gén transzfekcióját követő 5-fluorocitozin-terápia, *in vitro* (25). Kísérletet tettek peritonealis carcinomatosis kezelésére is. Állatkísérletben oncolyticus hatású adenovírust és kemoterápiát kombináltak, a vírus replikációját a vírusgenom megváltoztatásával és ezt követő kemoterápiával szabályozták.

Nyelőcső

Világszerte nagy különbség figyelhető meg a két fő nyelőcsődaganat-féleség incidenciájában. Amíg a világ nagy részén (beleértve hazánkat is) a laphámrák dominál, Nyugat-Európában és Észak-Amerikában a súlyos refluxbetegség talaján kialakuló Barrett-metaplasiából kifejlődő adenocarcinomák száma relatív és abszolút értelemben is egyre súlyosabb problémát jelent. Az Egyesült Államok egyes tagállamaiban előfordulása már meghaladja a laphámrákét (40). A jelen közleményben a laphámrák kérdéskörét csak röviden érintjük, részben azért is, mert kevés az erre vonatkozó adat.

Laphámrák

A *laphámrák* patogenezisében az ismert etiológiai tényezők (alkohol, dohányzás, étrendi tényezők, nitrózaminok stb.) szerepét továbbra is hangsúlyozni kell. A folyamat itt is több genetikai lépcsőből áll, gyakran mutatható ki aneuploiditás, illetve kromoszomális instabilitás (17p: p53, 5q: APC, 18q: DCC). Az esetek mintegy felében a HSTF1 protoonkogén overexpressziója is megfigyelhető.

Újabb adatok szerint a carcinogenesis korai lépése az *FHIT* tumorszupresszor gén elvesztése, illetve 3p14 LOH (kb. 70%-ban) (30). A proliferációt elősegítő *L-myc S*-allél jelenléte esetén a laphámrák kialakulásának esélye szintén fokozott. A prognózis rosszabb, gyakoribbak a nyirokcsomó-metastasisok. Krónikus alkoholfogyasztókban a laphámrák kialakulásában jelentős rizikót képvisel az *alkohol-dehidrogenáz*, illetve *aldehid-dehidrogenáz 2-es genotípusa*. Jelenléte esetén a laphámrák kialakulásának esélye 2,6, ill. 13,5-szörös, együttes jelenlétük esetén 40,4-szeres (68). Ugyanígy fokozott rizikót jelentett a nitrózaminok aktiválása szempontjából fontos *citokróm-P450 2E1* (CYP2E1) *c1/c1* genotípusa is mind a dysplasia, mind a carcinoma kialakulása szempontjából (kb. 3-szoros), míg a *glutation-S-transzferáz M1* jelenléte 2,3-szoros rizikóval járt (54). A metastatizáló képesség szempontjából új megfigyelés, hogy a fos, jun, kollagenáz-1, matrix-metalloproteázok és urokináz típusú plazminogén aktivátor gén expresszióját fokozó *ets-1* expressziója fokozódik squamocellularis carcinomában, elsősorban az inváziós zónában, a széli részeken.

A *terápiás* próbálkozások közül kiemelhető az apoptosist elősegítő E2F-1, illetve p53 adenovírus-vektorral történő átvitele nyelőcső-carcinoma sejtvonalakba, ami a bcl-2 család fehérjéinek közvetítésével, illetve a p53 stabilizálásával fokozott apoptosist indukál (66). További kísérletek az FHIT gén adenovírussal történő transzfektálását célozták meg, ami az expressziót mutató sejtekben kaszpázdependens apoptosishoz vezetett (21).

Adenocarcinoma

A nyelőcső-adenocarcinoma Barrett-metaplasiából alakul ki. A Barrett-oesophagus definíciójában az elmúlt évek terminológiai vitája után elfogadottá vált meghatározás szerint a Barrett a nyelőcsőben kialakuló specializált intestinalis metaplasiát jelöli.

A *genom* szintjén aneuploiditást és olyan fontos elváltozásokat figyeltek meg, amelyek malignus transzformációhoz vezethetnek.

Low grade dysplasiában az 5q21-q23, 9p21, 17p12-13.1, 18q21 elvesztését észlelték, amihez high grade dyplasiában a 7q33-q35 elvesztése mellett a 7p12-p15, 7q21-q22, 17q21 fokozott amplifikációja társul (43). A high grade dysplasiát mutató esetek 40–60%-ában, carcinomában az esetek közel 75%-ában a heterozygositas elvesztése (LOH) figyelhető meg. Az LOH érintheti az p53, APC, DCC, CDKN2 locusokat.

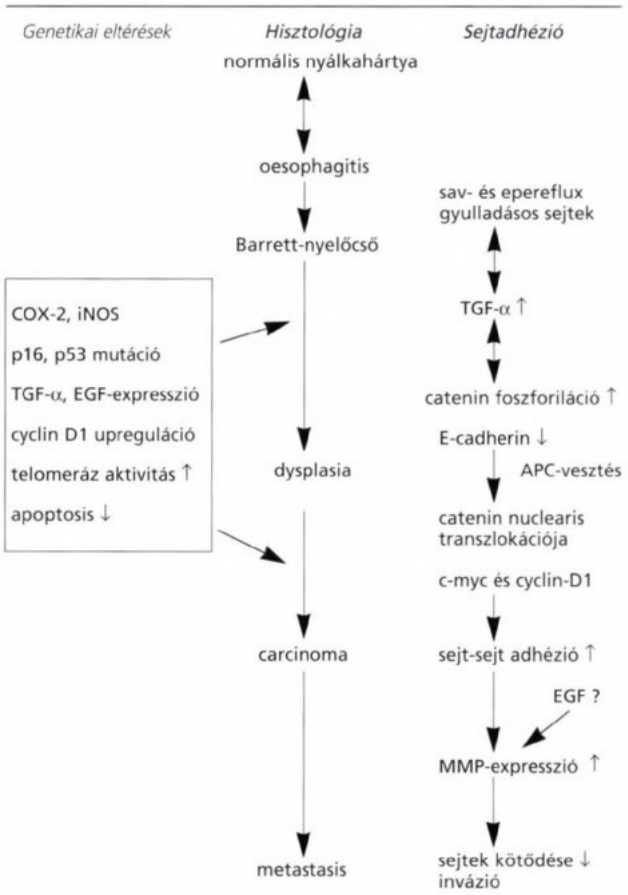
Fontos, hogy a környező, hisztológiailag épnek tűnő nyálkahártyában hasonló eltéréseket az esetek 15–25%-ában találtak.

A prevenció szempontjából is fontos a ciklooxigenáz-2 *(COX-2)*. Mivel a prosztaglandinoknak szerepük van a sejtproliferáció és az immunfolyamatok szabályozásában, felvetődik, hogy a COX-2 fokozott expressziója elősegítheti malignitás kialakulását. A vizsgálatok szerint a Barrett-nyelőcső és nyelőcső-adenocarcinoma esetén jelentősen emelkedett a COX-2-aktivitás (Barrettben 2-szer, dysplasiában 4-szer, adecarcinomában 6-szor) (49). A COX-1 homogén expressziójával szemben a COX-2 heterogén overexpressziója figyelhető meg a szövetmintákban. Sejtkultúrában, sav, illetve epesavak adása a COX-2-expressziót fokozta, és ez gátolható volt specifikus COX-2-inhibitorral.

A fokozott *TGF-* α-expressziót gastroesophagealis junctio adenocarcinomás betegekben kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek találták (6). Előrehaladott rákokban a p53 expressziója is fokozott, míg a Ki-67 proliferációs marker expressziója mind korai, mind előrehaladott esetekben a rákok közel felében-kétharmadában kimutatható.

Tselepis és mtsai (57) összefoglalták a Barrett-nyelőcsőből kialakuló rák patogenezisérőI, a carcinogenezis egymást követő lépéseiről és az ezekhez tartozó eddig megismert genetikai eltérésekről meglévő ismereteinket *(2. ábra)*.

A rák pluripotens őssejtekből alakul ki. A *metaplasia* során mind a proliferáció, mind az apoptosis fokozott, kromoszómák deléciója figyelhető meg (17q, 18q, 5q), fokozott iNOS-, COX-2-expresszióval. A *dysplasia* során a D1 cyclin fokozott expressziója, illetve a p16 hipermetilációja vagy mutációja a sejteket G0-ból G1-fázisba juttatja, más sejtek G2-fázisban akkumulálódnak (ez jellemző a high grade dysplasiára). Ez a sejtosztódási minta az epithelialis sejtek fokozott proliferációs képességét mutatja.



2. ábra: A nyelőcső adenocarcinoma kialakulásának lehetséges modellje

Más ismert eltérések a p53 mutációja, a TGF-α illetve EGF fokozott expressziója, amelyek további onkogének expresszióját segítik elő (c-fos, c-jun, c-myc), és így a carcinogenesis irányába hatnak. Az apoptosis mértéke a dysplasia súlyosabbá válása során csökken, részben talán a sejteket a programozott sejthalálra rezisztenssé tevő fokozott telomerázaktivitás miatt. A *metastasisok* képződésében igen fontosnak tűnik a sejt-sejt kapcsolatok fenntartásában jelentős szerepet játszó cadherin/catenin komplexek megváltozása. A catenin TGF-α indukálta foszforiláció vagy a vele komplexet alkotó APC (adenomatosus polyposis coli) génfehérje, illetve axin hiányában a sejtmagban halmozódik fel. Itt számos onkogén expresszióját fokozhatja (c-myc, c-jun, cyclin-D1, fra-1). A sejtek egymáshoz való kötődésében fontos E-cadherin, illetve desmosomalis cadherin szintje csökken. A foszforilált catenin nem képes továbbá a cadherinnel kötődni, ami a sejtadhézió hibájához vezet. Az így elszabadult sejtekből metastasisok képződhetnek. A környező extracellularis térbe való penetrációt a mátrix metalloproteázok (MMP) fokozott expressziója segíti.

A Barrett-metaplasia kezelésében egyre inkább terjednek a különböző endoszkópos módszerek (Nd-Yag lézer, argon-plasma koaguláció, fotodinámiás kezelés, stb.). Molekuláris genetikai szempontból fontos, hogy a genetikai eltérések (például Ki-67 pozitivitás, aneuploidia, p16 hipermetiláció, p53 expresszió és mutáció) a szövettani javulás ellenére perzisztálhatnak (26).

Gyomorrák

A gyomorrák kialakulásában a genetikai tényezők szerepét évszázados, családi halmozódásra vonatkozó megfigyelések bizonyítják, melynek talán legismertebb példája a Bonaparte-család. 1999-ben a Hetilapban megjelent közleményünkben összegeztük a gyomorrák patogenezisében fontos molekuláris genetikai lépcsőket (27). Jelenleg az azóta megjelent fontosabb új adatokat tárgyaljuk.

Gyomorrákban újabb genetikai tényezőként írták le a *HLA-DRB1*1601* allélt (29). Ennek jelenléte – függetlenül a H. pylori statustól – gyakrabban volt megfigyelhető diffúz típusú rákokban. A korábban közölt *DQA1*0102* védő hatását ebben a vizsgálatban nem sikerült kimutatni.

A *p53* gén szerepe régóta ismert (48). Az eddig nem vizsgált *4. exon*ban új mutációkat és génpolimorfizmusokat írtak le. Az exon 72-es codonjának polimorfizmusa összefüggést mutatott a gyomorrákok lokalizációjával és az etnikummal. Fehérekben és a cardia-, illetve corpusrákok esetén a codon arg/arg polimorfizmusa, míg feketékben és antrumrákoknál a gén pro/pro polimorfizmusa volt gyakoribb. *Parks és mtsai* egy lehetséges *gyomorspecifikus tumorszuppresszor gént, a trefoil factor family-1* (TFF1) gént fedeztek fel. Ez feltehetően a mucus stabilizálásában, a proteázaktivitás gátlásában, illetve a mucosalis barrier fenntartásában játszik szerepet. A gyomorrákos esetek 16%-ában figyelték meg a gén mutációját. Knockout egerekkel végzett korábbi állatkísérletben a gén hiányában a gyomorban rövid időn belül high grade dysplasia, illetve az esetek 1/3-ában invazív carcinoma jelent meg.

A magas IL-1β-produkciót okozó IL-1β polimorfizmusok növelik a gyomorrák kialakulásának veszélyét (7).

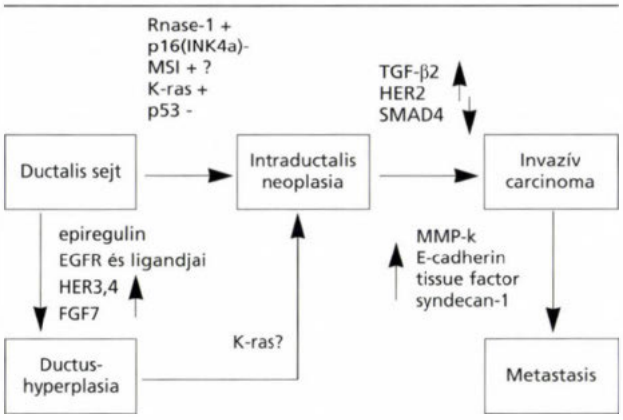
A microsatellita instabilitásnak (MSI) valószínűleg szerepe van a gyomorrák patogenezisében is. Míg colorectalis carcinomában a mismatch repair (MMR) gének mutációjának következménye, addig gyomorrákokban epigenetikus eltérésekkel magyarázható. Az MSI gyakori sporadikus gyomorrákokban és praemalignus elváltozásokban is (20–57%), míg krónikus gastritisben nem mutatható ki (22). Az – MSI-H és MSI-L – esetek döntő többségében (75%) a hMLH1 promoter régió mindkét alléljának *hipermetilációja* figyelhető meg. A promoter régió metilációja a gén inaktivációjához, a funkció részleges vagy teljes hiányához vezethet. Ezzel szemben a *mitochondrialis DNS microsatellita instabilitása* a mitochondrialis gének mutációjával hozható kapcsolatba (14). A mitochondrialis MSI általában nukleáris MSI-vel járt együtt.

A sejtciklust szabályozó $p14^{ARF}$ és *p16(INK4a)* gének promoter hipermetilációja, így inaktivációja gyakori gyomorrákban (20–33%), az előbbi főként diffúz típusú gyomorrákokban (53). Korábbi adatok alapján a ciklooxigenáz-2 (COX-2) szerepe is felvetődött a carcinogenesis megindításában. A *COX-2* promoter hipometilációja a gén jelentős overexpressziójával jár együtt, míg a megfelelően metilált COX-2 gén expressziója nem fokozódott H. pylori-fertőzés hatására (2).

Kezdeti *génterápiás* próbálkozások: *in vitro* sejtvonalakon, illetve állatkísérletekben kedvező hatású volt a tumorok *antisense c-myc*, illetve *antisense K-ras* kezelése adenovírusvektorral történt transzfekció során (4).

Pancreas adenocarcinoma

A pancreas adenocarcinoma egyike a legrosszabb prognózisú rákos megbetegedéseknek. A molekuláris genetikai háttérről rendkívül sok adattal rendelkezünk, de ezek pontos jelentőségéről és az egész folyamatról még csak hipotéziseink vannak *(3. ábra)*.



3. ábra: A pancreas adenocarcinoma kialakulásának modellje. (HER2-4 = c-erb-B2-4; FGF = fibroblast growth factor; EGFR = epidermal growth factor receptor

Gyakoriak pancreasrákokban a *krómoszóma* szintű eltérések. A legismertebb a 18q és a 17p elvesztése, ez a rákok 50–90%-ában mutatható ki. Ductalis adenocarcinomákban a 17p (p53), 9p ($p14^{ARF}$, p15, p16) és 18q (18q21-en található a SMAD4 és 2) LOH az esetek közel felében, míg a 12q és 6q hibája az esetek közel 1/3-ában volt megfigyelhető (67). A 12p, 17p, 18q LOH rossz prognózissal járt együtt. Lehetséges, hogy eddig nem ismert, a p53 és SMAD4 génekkel együttműködő tumorszupresszor gének helyezkedhetnek el a 6q és 12q kromoszómákon.

Ismert, hogy a *K-ras* onkogén hibája a pancreasrákok közel 70–100%-ában kimutatható leggyakoribb eltérés (28). A gén mutációja krónikus pancreatitisben is megjelenhet, az esetek mintegy negyedében. Ez a gyakori a pancreas exocrin funkcióját reguláló *EGF*-receptor hibája, mely előfordul krónikus pancreatitisben is. Leírtak három EGF-receptorhoz kapcsolódó további receptort (HER2-4 – c-erb-B2-4). A HER2 inkább differenciált rákokban fordul elő 20–50%-ban, míg a HER3-overexpresszió krónikus pancreatitisben és pancreas adenocarcinomában is kimutatható, pancreasrákokban jelenléte a tumorprogressióval, csökkent túléléssel volt kapcsolatban. Vizsgálták az antiapoptoticus bcl-2 hibáját, a rákok 28%-ában találtak génmutációt. Bcl-2 negativitás és p53 pozitivitás rossz prognózissal járt együtt (55). Korai eltérés a sejtciklust reguláló p16(INK4a) inaktivációja (mutáció vagy promoter hipermetiláció). Egy tanulmányban pancreas intraductalis carcinomák 40%-ában volt bizonyítható a gén hiánya, részben MSI útján (12).

További vizsgált fontosabb mutációk a TGF-β, FGF (fibroblast growth factor), HGF (hepatocyte growth factor), DCC, APC, RB1, MMP (mátrix metalloproteináz) géneket érintik. Ezek pontos jelentősége ma még nehezen határozható meg.

A microsatellita instabilitás szerepét vizsgálták pancreastumorokban is (65). A sporadikus rákok 13%-a volt MSI-H, ugyanennyi MSI-L. Az MSI-H tumorok differenciálatlanabbak voltak, a túlélés azonban ebben a csoportban volt jobb. A colorectalis rákoknál leírt mutációk (hMSH3, hMLH3, BRCA-2, TGF-b RII, BAX), illetve a hMLH1 promoter hipermetiláció itt is együtt járt az MSI-vel (MSI-H).

Terápiás adatok: *EGF-receptor-ellenes* antitest (IMC-225) adása *in vitro* és *in vivo* gátolta a pancreastumorsejtek proliferációját és a tumor xenograftok progresszióját (39). A hatást 5-FU adása tovább erősítette. A carcinomasejtek somatostatin receptor 2 (sst2)-vel való transzfektálása és a génexpressziót mutató sejtek allograftként történő beültetése esetén az sst2-expresszió gátolta a tumor növekedését. Specifikus cytotoxicus somatostatinanalóg adása a hatást fokozta. A p16(INK4a) adenovírusvektor-terápia *in vitro* proliferációgátló hatású volt (24).

Nem tumoros betegségek

Gyulladásos bélbetegségek (IBD)

A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség részben genetikai eredetére először a családvizsgálatok hívták fel a figyelmet. Ismert, hogy elsőfokú rokonok esetén 10–20% az IBD kialakulásának az esélye (37). A kezdeti tanulmányok alapján valószínűsíthető volt, hogy poligénes betegségről van szó. Az utóbbi években számos kutató kereste az IBD-vel kapcsolatba hozható genomterületeket a teljes genomot felölelő vizsgálattal (genom wide screening). A technika elterjedésének alapját a *Weissenbach* által közreadott „linkage map" teremtette meg, amely a teljes human genom 90%-áról tartalmazott informatív microsatellita marker pozíciókat. A genom wide screening, illetve ennek továbbfejlesztett változata (fine mapping) különösen alkalmasnak bizonyult az IBD „valószínűsíthetőségi" locusok vizsgálatában. Az első, Crohn-betegséggel kapcsolatba hozható locusokat francia kutatók ismerték fel, majd az eredményt több vizsgálatban megerősítették (18), a 16-os kromoszóma pericentromera régióján, illetve az 1p-n.

A 16-os kromoszómán leírt régiót IBD1-nek nevezték el a kapott viszonylag szoros kapcsolat alapján. A francia munkacsoport a régión kódolt IL-4, CD19 és CD43 gének polimorfizmusait is megvizsgálta, ezek nem mutattak kapcsolatot az IBD-vel (18). Finomabb elemzések alapján a D16S408 régióban adják meg az IBD1 locust, ebben a régióban egy mutáció inkább colitis ulcerosa, míg két mutáció in-

kább Crohn-betegség kialakulásához vezet (10). A 2001-es év egyik legfontosabb felfedezése, hogy három kutatócsoport azonosította az IBD1 régióban a Crohn-betegség kialakulásáért felelős egyik gént (19). A gén a bakteriális lipopoliszacharidok felismerését kódolja a monocytákon, az NOD2 nevet kapta, és eddig három különböző hibája ismert. Homozygota mutációja 40-szeres, heterozygota hibája háromszoros veszélyt jelent a Crohn-betegség kialakulására. Mai ismereteink szerint a Crohn-betegek kb. 1/5-ében ez a gén tehető legalább is részben felelőssé a betegség kialakulásáért. További gének azonosítása folyamatban van.

Angol kutatók további IBD-locusokat határoztak meg a 12-es kromoszómán (D12S83), a 7-es (D7S669) és a 3-as (D3S3591-CD, D3S1304 és D3S1283-IBD) kromoszómákon (15). Colitis ulcerosával a 2-es és a 6-os kromoszóma egyes régiói voltak kapcsolatba hozhatók. További kapcsolatot találtak 3q, 4q, 6 (HLA régió, D6S461), 10, 22 és az X-kromoszómák egyes régióival (60). Nem minden vizsgálat erősítette meg a kapott eredményeket, ezek oka az eltérő etnikum, különböző betegséglefolyás lehet.

Megvizsgálták a lehetséges (ún. candidate) gének és az IBD kapcsolatát is. A géneket vagy funkciójuk miatt, vagy az előbb említett genom screening által feltérképezett pozíciójuk alapján elemezték. A legrégebbi adatok a HLA génekkel kapcsolatban állnak rendelkezésre (class I és class II). Colitis ulcerosában gyakoribb volt a DRB1*0103, Crohn-betegségben a DPB1*0401, míg az IBD a DRB1*0103-DQA1*0501-DQB1*0301, illetve a DRB1*0103-DQA1*0101-DQB1*0501 jelenlétével volt kapcsolatba hozható (56). Ellentmondó adatokat közöltek a colitis ulcerosa és a HLA-DR2 kapcsolatáról, egyes etnikumokban a DRB1*1502 kapcsolata volt kimutatható. ANCA pozitív colitis ulcerosás betegekben gyakoribb volt a TNF 2-es allél és a HLA-DRB1*15 jelenléte (16). IBD-vel társuló arthritis esetén 1-es típusban (nagyízületi gyulladás) DRB1*0103, B*35 és B*27, míg 2-es típusban (kisízületi gyulladás) B*44 jelenléte volt gyakrabban kimutatható (38).

Kapcsolatot találtak egyes polimorfizmusokat vizsgáló tanulmányokban a TNF-α és a Crohn-betegség, a MICA (MHC class I chainlike gene) és a colitis ulcerosa, az IL-1 (IL-1b), ICAM-1, NRAMP-1 (natural resistance associated macrophag protein) és IL-10 (-1082, magas IL-10 produkciót okoz) hiánya és az IBD között (34), míg nem volt kapcsolat az IL6 (-174), IL-10 (-592) és az IBD között (23). Magyar szerzők felvetették az IL-1-receptor-antagonista gén lehetséges szerepét (33), egyes polimorfizmusait a colitis ulcerosa súlyosságával hozták kapcsolatba. A pozíciója alapján vizsgálták a D-vitaminreceptor gént, a Taq I itt polimorfizmust gyakoribbnak találták Crohn-betegségben (51).

Colitis ulcerosában a DALM (displasia associated lesion or mass) laesiókban az adenomától eltérő genetikai sérülések voltak kimutathatók. Így gyakori volt az LOH a 3p és p16 régióban, míg az APC-t érintő LOH frekvenciája nem különbözött (36). Az IBD-ben megfigyelhető Leiden-mutáció gyakoriságáról ellentmondásos adatok ismertek (31, 59).

Terápiás jelentőségű, hogy az IL-10 knockout állatmodellben adenovírus vektoros IL-10 génátvitel meggátolta az IBD kialakulását (3).

A genetikai vizsgálatok képesek lehetnek a terápiás sikertelenség okának feltárására, illetve általuk segítséget kaphat a gyakorló orvos is a beteg mindennapos terápiájának megfelelő kiválasztásához. Erre példa *Honda és mtsai* tanulmánya (17), ők a colitis ulcerosában szenvedő betegek szteroidrezisztenciájának az okát keresték. Vizsgálatukban a β-glucocorticoid-receptor (hGRβ) expressziója döntő többségben szteroidrezisztens betegek perifériás mononuclearis sejtjeiből volt kimutatható.

Krónikus pancreatitis

A krónikus pancreatitis patogenezisében – a genetika oldaláról megközelítve – alapvető fontosságúnak tartják a tripszinogén-tripszin rendszert érintő mutációkat, melyek fokozott tripszinaktivációhoz vagy a megváltozott szerkezetű tripszin csökkent intracellularis inaktivációjához és ezáltal autodigestióhoz vezetnek.

Familiáris pancreatitisben 1996 óta tudott a *kationos tripszinogén gén*, a *PRSS1* mutációinak lehetséges szerepe (63). Ismeretes a 29. codon (exon 2), illetve a 122. codon (exon 3) autoszomális domináns mutációja hereditaer pancreatitisben. Gyakori mutációk az R122H (régebben R117H), ami az enzim csökkent autolysisével jár együtt, és az N29I (régebben N21I), ami fokozott savval szembeni rezisztenciával társul. A ritka D22G, K23R mutációk a tripszinogén fokozott aktivációját okozzák, továbbá az A16V a fehérje intracellularis transzportjának defektusával járnak (9).

Irodalmi adatok szerint ez a familiáris esetek kb. 60, míg az idiopathiás esetek közel 20%-ában fordul elő. Az R122H vagy az N29I mutációval rendelkező egyének kb. 4/5-e szenved el legalább egy akut pancreatitises epizódot élete során, és majdnem a betegek felében krónikus pancreatitis tünetei jelentkeznek.

Felmerült más recesszív gének szerepe is, amelyeknek elsősorban betegségmodifikáló hatást tulajdonítanak, azaz a gének defektusa a pancreatitis kialakulásának valószínűségét növeli.

Witt és mtsai (64), ill. *Pfützer és mtsai* (41) egy *szekretoros tripszininhibitor* (SPINK1: szerinproteáz inhibitor Kazal 1) mutációját és polimorfizmusát vizsgálták familiáris és idiopathiás krónikus pancreatitisben. A SPINK1 a teljes tripszinaktivitás kb. ötödét képes gátolni. A tanulmányokban a gén két vizsgált mutációja (N34S, P55S) az estek 1/4-edében volt kimutatható. A mutáció jelenléte a pancreatitis kialakulásának az esélyét más környezeti noxákkal és genetikai sérülésekkel együtt hatva növelte, önmagában azonban nem volt képes pancreatitist kiváltani. Összességében csak kicsi, kb. 1% annak az esélye, hogy a SPINK1 mutációt hordozó egyénben krónikus pancreatitis alakuljon ki.

A másik gyakran vizsgált eltérés a cystás fibrosis gén (CFTR) mutációja. Eddig kb. 900 mutációt írtak le. Német szerzők krónikus idiopathiás pancreatitisben a korábbi irodalmi adatokkal összhangban, gyakran, az esetek 30%-ában mutatták ki a CFTR gén valamilyen mutációját (ΔF508, I336K, Y1092X, R75Q, G1716A) (35). Más vizsgálatokban, további

„gyenge" (mild) CFTR mutációkat hoztak kapcsolatba idiopathiás krónikus pancreatitissel (CFTR R117H, intron 8 5T allél illetve L997F) (13). A kationos tripszinogén gén mutációját egyetlen esetben sem sikerült kimutatni, így a krónikus idiopathiás pancreatitis patogenezisében ez valószínűleg alárendelt szerepet játszik.

A pontos genetikai háttér korántsem tisztázott. A genetikai vizsgálatok segítséget nyújthatnak a (legalább is részben) etiológiai diagnózis felállítása mellett a rizikófaktorral rendelkező betegek kockázatának, a betegség prognózisának becsléséhez, a későbbiekben talán a terápia kialakításában is szerepük lehet.

IRODALOM: 1. *Ahlquist, D. A., Skoletsky, J. E., Boynton, K. A. és mtsai:* Colorectal screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. Gastroenterology, 2000, *119,* 1219-1227. – 2. *Akhtar, M., Cheng, Y., Magnó, R. M. és mtsai:* Promoter methylation regulates Helicobacter pylori-stimulated cyclooxygenase-2 expression in gastric epithelial cells. Cancer Res., 2001, *61,* 2399-2403. – 3. *Barabara, G., Xing, Z., Hogaboam, C. M. és mtsai:* Interleukin 10 gene transfer prevents experimental colitis in rats. Gut, 2000, *46,* 344-349. – 4. *Chen, J. P., Lin, C., Xu, C. P. és mtsai:* Molecular therapy with recombinant antisense c-myc adenovirus for human gastric carcinoma cells in vitro and in vivo. J. Gastroentrol. Hepatol., 2001, *16,* 22-28. – 5. *Chung, D. C.:* The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorgenesis. Gastroenterology, 2000, *119,* 854-865. – 6. *D'Errico, A., Barozzi, C., Fiorentino, M., és mtsai:* Role and new perspectives of transforming growth factor-α (TGF-α) in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. British J. Cancer, 2000, *82,* 865-870. – 7. *El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H. és mtsai:* Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature, 2000, *404,* 398-402. – 8. *Esteller, M., Toyota, M., Sanches-Cespedes, M. és mtsai:* Inactivation of the DNA repair gene O^6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is associated with G to A mutations in K-ras in colorectal cancer. Cancer Res., 2000, *60,* 2368-2371. – 9. *Etemad, B., Whitcomb, D. C.:* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology, 2001, *120,* 682-707. – 10. *Forabosco, P., Collins, A., Latiano, A. és mtsai:* Combined segregation and linkage analysis of inflammatory bowel disease in the IBD1 region using severity to characterise Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur. J. Hum. Genet., 2000, *8,* 846-852. – 11. *Gafá, R., Maestri, I., Matteuzzi, M. és mtsai:* Sporadic colorectal adenocarcinomas with high frequency microsatellite instability. Cancer, 2000, *89,* 2025-2037. – 12. *Gerdes, B., Ramaswamy, A., Kersting, M. és mtsai:* p16(INK4a) alterations in chronic pancreatitis-indicator for high risk lesions for pancreatic cancer. Surgery, 2001, *129,* 490-497. – 13. *Gomez, L. M., Benetazzo, M. G., Marzari, M. G., és mtsai.:* High frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator mutation L997F in patients with recurrent idiopathic pancreatitis and in newborns with hypertrypsinaemia. Am. J. Hum. Genet., 2000, *66,* 2013-2014. – 14. *Habano, W., Sugai, T., Nakamura, S. I. és mtsai:* Microsatellite instability and mutation of mitochondrial and nuclear DNA in gastric carcinoma. Gastroenterology, 2000, *118,* 835-841. – 15. *Hampe, J., Lynch, N. J., Daniels, S. és mtsai:* Fine mapping of the chromosome 3p susceptibility locus in inflammatory bowel disease. Gut, 2001, *48,* 191-197. – 16. *Hirv, K., Seyfarth, M., Uibo, R. és mtsai:* Polymorphisms in tumour necrosis factor and adhesion molecule genes in patients with inflammatory bowel disease: association with HLA-DR and DQ alleles and subclinical markers. Scand. J. Gastroenterol., 1999, *34,* 1025-1032. – 17. *Honda, M., Orii, F., Ayabe, T. és mtsai:* Expression of glucocorticoid receptor b in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. Gastroenterology, 2000, *118,* 859-866. – 18. *Hugoth, J. P., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C. és mtsai:* Mapping for susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature, 1996, *379,* 821-823. – 19. *Hugoth, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H. és mtsai:* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature, 2001, *411,* 599-603. – 20. *Iino, H., Simms, L., Young, J. és mtsai:* DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. Gut, 2000, *47,* 37-42. – 21. *Ishii, H., Dumon, K. R., Vecchione, A. és mtsai:* Effect of adenoviral transduction of the fragile histidine triad gene into esophageal cancer cells. Cancer Res., 2001, *61,* 1578-1584. – 22. *Kang, G. H., Shim, Y. H., Jung, H. Y. és mtsai:* CpG island methylation in premalignant stages of gastric carcinoma. Cancer Res., 2001, *61,* 2847-2851. – 23. *Klein, W., Tromm, A., Griga, T. és mtsai:* The polymorphism at position -174 of the IL-6 gene is not associated with inflammatory bowel disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001, *13,* 45-47. – 24. *Kobayashi, S., Shirasawa, H., Sashiyama, H. és mtsai:* p16INK4a expression adenovirus vector to supress pancreatic cell proliferation. Clin. Cancer Res., 1999, *5,* 4182-4185. – 25. *Koyama, F., Sawada, H., Hirao, T. és mtsai:* Combined suicide gene therapy for human colon cancer cells using adenovirus-mediated transfer of escherichia coli cytosine deaminase gene and escherichia coli uracil phosphoribosyltransferase gene with 5-fluorocytisine. Cancer Gene Therapy, 2000, *7,* 1015-1022. – 26. *Krishnadath, K. K., Wang, K. K., Taniguchi, K. és mtsai:* Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. Gastroenterology, 2000, *119,* 624-30. – 27. *Lakatos, P. L., Lakatos, L., Papp, J.:* A Helicobacter pylori fertőzés és a gyomorrák. Orv. Hetil., 1999, *140,* 2499-2506. – 28. *Luttges, J., Diederich, A., Menke, M. A., és mtsai:* Ductal lesions in patients with chronic pancreatitis show k-ras mutations in a frequency similar to that in the normal pancreas and lack nuclear immunoreactivity for p53. Cancer, 2000, *88,* 2495-2504. – 29. *Magnusson, P. K. E., Enroth, H., Eriksson, I. és mtsai:* Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with the development of gastric cancer and infection by Helicobacter pylori. Cancer Res., 2001, *61,* 2684-2689. – 30. *Mori, M., Mimori, K., Shiraishi, T. és mtsai:* Altered expression of FHIT in carcinoma and precancerosus lesoins of the esophagus. Cancer Res., 2000, *60,* 1177-1182. – 31. *Nagy, Zs., Nagy, A., Karádi, O. és mtsai:* Leiden mutation in patients with Crohn's disease. Inflammopharmacology, 1999, *7,* 297-301. – 32. *Narvaiza, I., Mazzolini, G., Barajas, M. és mtsai:* Intratumoral coinjection of two adenoviruses, one encoding IFN-gamma-inducible protein-10 and another encoding IL-12, results in marked antitumoral synergy. J. Immunol., 2000, *164,* 3112-3122. – 33. *Nemetz, A., Kope, A., Molnar, T. és mtsai:* Significant differences in the interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Hungarian population with inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol., 1999, *34,* 175-179. – 34. *Nemetz, A., Nosti-Escanilla, M. P., Molnar, T. és mtsai:* IL1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease. Immunogenetics, 1999, *49,* 527-531. – 35. *Ockenga, J., Stuhrman, M., Mallmann, M. és mtsai:* Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis. Am. J. Gastroenterol., 2000, *95,* 2061-2067. – 36. *Odze, R. D., Brown, C. A., Hartmann, C. J. és mtsai:* Genetic alteration in chronic ulcerative colitis-associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitic adenomas. Am. J. Surg. Pathol., 2000, *24,* 1209-1216. – 37. *Orchard, T. R., Satsangi, J., Van Heel, D. és mtsa:* Genetics of inflammatory bowel disease. Scand. J. Immunol. 2000, *51,* 10-17. – 38. *Orchard, T. R., Thiyagaraja, S., Welsh, K. I. és mtsai:* Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripherial arthropathies of inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2000, *118,* 274-278. – 39. *Overholser, J. P., Prewett, M. C., Hooper, A. T. és mtsai:* Epidermal growth factor receptor blockade gy antibody IMC-225 inhibits growth of a human pancreatic carcinoma xenograft in nude mice. Cancer, 2000, *89,* 74-82. – 40. *Pech, O., Gossner, L., May, A. és mtsa:* Managment of Barrett's oesophagus, dysplasia and early adenocarcinoma. Best Practice & Research Clin. Gastroenterol., 2001, *15,* 267-284. – 41. *Pfützer, R. H., Barmada, M. M., Brunskill, A. P. és mtsai:* SPINK1/PTSI polymorhisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic panreatitis. Gastroenterology, 2000, *119,* 615-623. – 42. *Prónai, L.:* Az emésztőrendszer betegségeinek molekulárgenetikai háttere. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. (magyar), 2001, *5,* 45-49. – 43. *Riegman, P. H., Vissers, K. J., Alers, J. C. és mtsai:* Genomic alterations in malignant transformation of Barrett's oesophagus. Cancer Res., 2001, *61,* 3164-3170. – 44. *Rowan, A. J., Lamlum, H., Ilyas, M. és mtsai:* APC mutations in sporadic colorectal tumors: a mutational „hotspot" and interdependence of the „two hits". PNAS, 2000, *97,* 3352-3357. – 45. *Sakamoto, Y., Kitazawa, R., Maeda, S. és mtsai:* Methylation of CpG loci in 5'-flanking region alters steady-state expression of adenomatosus polyposis coli gene in colon cancer cell lines. J.

Cell. Biochem., 2001, *80*, 415-423. – 46. *Schaff, Zs., Szepesi, Á.:* Praemalignus állapotok, léziók, korai daganatok a gastrointestinalis traktusban. MBA, 1995, *48*, 61-71. – 47. *Sedivy, R., Wolf, B., Kalipciyan, M. és mtsai:* Genetic analysis of multiple synchronous lesions of the colon adenoma.carcinoma sequence. British J. Cancer, 2000, *82*, 1276-1282. – 48. *Shepherd, T., Tolbert, D., Benedetti, J. és mtsai:* Alterations in exon 4 of the p53 gene in gastric carcinoma. Gastroenterology, 2000, *118*, 1039-1044. – 49. *Shirvani, V. N., Ouatu-Lascar, R., Kaur, B. S.:* Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. Gastroenterology, 2000, *118*, 487-496. – 50. *Sholi, Y., Yoshinaga, K., Inoue, A. és mtsai:* Quantification of telomerase activity in sporadic colorectal carcinoma. Cancer, 2000, *88*, 1304-1309. – 51. *Simmons, J. D., Mullighan, C., Welsh, K. I. és mtsa:* Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn'a disease susceptibility. Gut, 2000, *47*, 211-214. – 52. *Simon L.:* Colorectalis carcinoma. A molekuláris genetikai kutatások elméleti és gyakorlati eredményi. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. (magyar), 1999, *3*, 201-208. – 53. *Song, S. H., Jong, H. S., Choi, H. H. és mtsai:* Methylation of specific CpG sites in the promoter region could significantly down-regulate p16(INK4a) expression in gastric adenocarcinoma. Int. J. Cancer, 2000, *87*, 236-240. – 54. *Tan, W., Song, N., Wang, G. Q. és mtsai:* Impact of genetic polymorphisms in citochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1 and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev., 2000, *9*, 551-556. – 55. *Tomaszewska, R., Kracz, D., Stachura, J.:* An immunohistochemical study of the expression of bcl-2 and p53 oncoproteins in pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic cancer. Int. J. Pancreatol., 1999, *26*, 163-171. – 56. *Trachtenberg, E. A., Yang, H., Hayes, E. és mtsai:* HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish caucasian population. Hum. Immunol., 2000, *61*, 326-333. – 57. *Tselepis, C., Perry, I., Jankowski, J.:* Barrett's esophagus: Disregulation of cell cycling and intercellular adhesion in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. Digestion, 2000, *61*, 1-5. – 58. *Tycko, B.:* Epigenetic gene silencing in cancer. J. Clin. Invest., 2000, *105*, 401-408. – 59. *Vecchi, M., Sacchi, E., Saibeni, S. és mtsai:* Inflammatory bowel diseases are not associated with major hereditary conditions predisposing to thrombosis. Dig. Dis. Sci., 2000, *45*, 1465-1469. – 60. *Vermiere, 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. – 61. *Watanabe, T., Sullenger, B. A.:* Induction of wild-type p53 activity in human cancer cells by ribozymes that repair mutant p53 transcripts. PNAS, 2000, *97*, 8490-8494. – 62. *Watanabe, T., WU, T. T., Catalano, P. J. és mtsai:* Molecular predictors of survival after adjuvant chemoterapy for colon cancer. NEJM, 2001, *344*, 1196-1206. – 63. *Whitcomb, D. C., Gorry, M. C., Preston, R. A. és mtsai:* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat. Genet., 1996, *14*, 141-145. – 64. *Witt, H., Luck, W., Hennies, H. C. és mtsai:* Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat. Genet., 2000, *25*, 213-216. – 65. *Yamamoto, H., Itoh, F., Nakamura, H. és mtsai:* Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. Cancer Res., 2001, *61*, 3139-3144. – 66. *Yang, H. L., Dong, Y. B., Elliott, M. J. és mtsai:* Caspase activation and changes in Bcl-2 family member protein expression associated with E2F-1 mediated apoptosis in human esophageal cancer cells. Clin. Cancer Res., 2000, *6*, 1579-1589. – 67. *Yatsuoka, T., Sunamura, M., Furukawa, T. és mtsai:* Association of poor prognosis with loss of 12q, 17p, and 18q, and concordant loss of 6q/17p and 12q/18q in human pancreatic ductal adenocarcinoma. Am. J. Gastroenterol., 2000, *95*, 2080-2085. – 68. *Yokoyama, A., Muramatsu, T., Omori, T. és mtsai:* Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics. Carcinogenesis, 2001, *22*, 433-439. – 69. *Yoshimura, K., Hazama, S., Iizuka, N. és mtsai:* Successful immunogene therapy using colon cancer cells (colon26) transfected with plasmid vector containing mature interleukin-18 cDNA and the Igkappa leader sequence. Cancer Gene Therapy, 2001, *8*, 9-16. – 70. *Zhang, Z., Dubois, R. A.:* Par-4 a proapoptotic gene, is regulatd by NSAIDs in human colon carcinoma cells. Gastroenterology, 2000, *118*, 1012-1017.

(Lakatos Péter László dr., *Budapest*, Korányi u. 2/a 1083
e-mail: kislakpet@bel1.sote.hu)

„A penicillint senki sem találhatta fel,
mert végtelen idők előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította...
Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát,
csupán felhívtam rá az emberek figyelmét és nevet adtam neki."

Alexander Fleming

Svédországba, Västernorrland megyébe keresünk
kórházi alkalmazásba legalább 5 éves szakmai gyakorlattal rendelkező
radiológus és aneszteziológus szakorvosokat.
Alkalmazás: teljes munkaidőben, bérezés megegyezés szerint.

További információ: Ilona Novak, Landstinget Västernorrland
(Västernorrland Megyei Önkormányzat)
Telefon: 0046-70-5623308 vagy 0046-611-80275
e-mail: ilona.novak@lvn.se

Jelentkezés szakmai önéletrajzzal *2002. január 15-ig.*
Cím: Landstinget Västernorrland
Ilona Novak SE-871 85 HÄRNÖSAND
SVÉDORSZÁG



Ebewe

ONKOLÓGIAI TERMÉKEK

Doxorubicin
koncentrátum infúzióhoz (RTU)

5-Fluorouracil
injekció (RTU)

Carboplatin
koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Methotrexat
injekció és koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Cisplatin
injekció és koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Etoposid
koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Calciumfolinat
injekció és kapszula

Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában

Halmai Vilmos dr.[1], Szász Katalin[1], Morava Éva dr.[2] és Illés Tamás dr.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Általános Orvostudományi Kar, Ortopédiai Klinika (igazgató: Bellyei Árpád dr.)[1]
Orvosi Genetika és Gyermekfejlődéstani Intézet (igazgató: Kosztolányi György dr.)[2]

A monogenetikusan öröklődő 1-es típusú neurofibromatosishoz az esetek 10–50%-ában mozgásszervi elváltozások, túlnyomórészt gerincdeformitások társulnak. A szerzők 1-es típusú neurofibromatosishoz társuló deformitások műtétei során puha, mechanikailag gyengébb csontállományt találtak. Emiatt 12, 1-es típusú neurofibromatosisban szenvedő, gerincdeformitás miatt ambulánsan gondozott, még nem operált egyénnél az ágyéki gerinc kettős energiájú röntgen-foton-abszorpciometriás (dual energy X-ray absorptiometry) vizsgálatát végezték el szérumból és vizeletből végzett laboratóriumi mérésekkel kiegészítve. Az eredmények a gerincoszlop csont ásványianyag-denzitásának szignifikáns csökkenését mutatták laboratóriumi eltérések nélkül. A scoliosis súlyossága és a csont ásványianyag-sűrűsége között fordított arányosság lehetőségét vetették fel. Megállapították, hogy az intraoperatív, csontállománnyal kapcsolatos megfigyeléseik az axiális vázrendszer csontsűrűségének csökkenésével magyarázhatók. A csont ásványianyag-sűrűség mérését ajánlják az ambuláns gondozás, preoperatív vizsgálatok során 1-es típusú neurofibromatosis esetében.

Kulcsszavak: csont ásványianyag-sűrűség, gerincdeformitások, kettős energiájú röntgen-foton-abszorpciometria, neurofibromatosis-1

Decreased bone mineral density in neurofibromatosis-1 patients with spinal deformities. Neurofibromatosis-1 is a heredofamiliar disorder that is associated with a variety of skeletal anomalies, mostly with spinal deformities in 10–50% of the patients. Intraoperatively, a poor vertebral bone quality has been observed. Efforts have been made to identify factors preventing curve progression, to opimize operational planning and to explain the pathomechanism. As part of the preoperative evaluation, the authors used a dual X-ray absorptiometry to assess the bone mineral density of the lumbar spine in 12 non operated patients with neurofibromatosis-1, supplemented by laboratory blood/urine investigations. A significant decrease in bone mineral density of lumbar spine was measured. An inverse relation was suggested between the severity of scoliosis and the lumbar spine Z-scores. No pivotal alterations were identified in the laboratory measurements. The bony tissue abnormality observed intraoperatively in neurofibromatosis-1 patients may be described as a diminution of the axial bone mineral density. The evaluation of bone mineral density in the course of the preoperative planning is proposed in neurofibromatosis-1.

Key words: bone mineral density, bone mineral turnover, dual X-ray absorptiometry, neurofibromatosis-1, spinal deformities

A neurofibromatosis (NF) az ecto-, meso- és endodermalis eredetű szöveteket egyaránt érintő, viszonylag nagy, 1/3000 gyakorisággal előforduló, mindkét nemben egyforma mértékben és súlyossággal jelentkező, autoszomális domináns módon öröklődő progresszív betegség, állandó, magas penetranciával, de jelentősen különböző expresszivitással. Az emberiséget érintő egyik leggyakoribb mutáció, amelynek valószínűsége 10^{-4} nagyságrendű lehet gamétánként és generációnként. Legalább az esetek felében új mutációról van szó (19). A magas mutációs aránynak az a magyarázata, hogy az adott betegség vagy tünetcsoport valójában nem egy betegség, hanem egy heterogén csoport. Genetikai szempontból legalább 4 különböző neurofibromatosis forma van, melyek közül a klasszikus NF (von Recklinghausen-betegség, NF-1) csoportba az esetek 90%-a sorolható. A betegségre jellemző a subcutan neurofibromák, pigmentált bőrelváltozások (café au lait foltok) és pigmentált irishamartomák (Lisch-nodulusok) jelenléte (19).

A neurocutan manifesztációk mellett az NF-1 betegséghez 10–50%-ban skeletalis elváltozás társul-

Rövidítések: AA = aminosav; ALP = szérum alkalikus foszfatáz; BMD = csont ásványianyag-denzitás (bone mineral density); Ca = szérumkalcium; CREAT = szérumkreatinin; DXA = kettős energiájú röntgen-foton-abszorpciometria (dual X-ray absorptiometry); GAG = glukóz-aminoglikán; GPT = szérum glutamát-piruvát-transzamináz; Htc = hematokrit; Mg = szérummagnézium; Na = szérumnátrium; NF-1 = 1-es típusú neurofibromatisis; P = szérumfoszfát; PROT = szérum teljes fehérje szint; PTH = szérumparathormon; QCT = kvantitatív komputertomográfia (quantitative computer tomography); RIA = radioimmuno-assay; T3 = trijód-tironin; T4 = tiroxin; TRP = tubularis foszfátreabszorpció; uCa = vizeletkalcium; uCREAT = vizeletkreatinin; uMg = vizeletmagnézium; uNa = vizeletnátrium; uP = vizeletfoszfát; uU = vizelethúgysav

hat, mely elsősorban a gerincoszlopot érinti különféle gerincdeformitások formájában (5, 6). A deformitások nem alkotnak homogén csoportot, nagy a görbületek variabilitása. A gerincgörbületek megjelenésbeni diverzitásuk ellenére a csontdystrophia hiánya vagy megléte alapján két csoportba sorolhatók, melyek pontos elkülönítése mind a prognózis, mind a kezelés szempontjából meghatározó (15).

A dystrophiás görbületek általában rövid szegmentumú, 4–6 csigolyát érintő, rendkívül nagy görbületek, melyekhez a csigolyák dystrophiás elváltozásain kívül (hypoplasiás és/vagy hiányzó pediculusok, elvékonyodott processus spinosusok, transversusok, kivájt csigolyatestek) a sagittalis síkban éles, angulált kyphosis társul (8). A korán fellépő nagyfokú laesiók visszatarthatatlanul progrediálnak, cardiorespiratoricus és neurológiai tünetekhez vezetve. Az utóbbiak annak ellenére gyakoriak, hogy a canalis vertebralis a csontos elemek dystrophiája miatt kiszélesedett, több teret biztosítva a gerincvelőnek (9). A deformitások kezelésében csak a korai, több lépésben végzett agresszív sebészi beavatkozás lehet hatásos. A dystrophiás görbületek műtéti kezelése igen nagy kihívás, ugyanis a csigolya csontállománya kifejezetten puha, lágy, és ez gyakran meghiúsítja korrekciós implantátumok behelyezését (15). A csontszerkezet változása, valamint a kialakult csontos fúzió mellett gyakran észlelt progresszió is úgy értékelhető, mint egy lehetséges szisztémás csontbetegség jele (20).

A megváltozott csontminőség oka, a csigolyadystrophia eredete nem ismert. Kiváltó okként osteomalacia, meningocelék és neurofibromák okozta szekunder erozív elváltozások, endokrin zavarok és mesodermalis szöveti fejlődési rendellenesség merültek fel (4, 17).

Az osteoporosis az idős populáció egyik legfőbb problémája, előfordulása gyermek- és fiatal felnőttkorban ritka. Az NF-1-et nem sorolja *Greene* az osteoporosissal társuló genetikai betegségek közé (11). Ugyankkor az osteoporosis az idiopathiás scoliosisos lányok egy részében jellemzőnek tekinthető (3, 24), és a felnőttkorú gerincdeformitásos betegeknél is tapasztalható csontdenzitás-csökkenés (4). Az osteoporosis és gerincdeformitás társulása előfordul más betegségben is (például juvenilis idiopathiás osteoporosis és társuló kyphosis) (11).

Jelen vizsgálatukban a szerzők gerincdeformitás miatt gondozott, NF-1-es betegeknél az ágyéki gerinc csont ásványianyag-denzitásának mérését (bone mineral density, BMD) végezték el kettős energiájú röntgen-foton-abszorpciometriával (dual X-ray absorptiometry, DXA). A csontmetabolizmus feltérképezésére szérumból és vizeletből laboratóriumi paramétereket mértek.

Betegek és módszer

Jelen tanulmányban a szerzők a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Karának Ortopédiai Klinikáján gondozott azon betegeik preoperatív keresztmetszeti analízisét végezték el, akiknek NF-1 betegség talaján kialakult súlyos gerincdeformitása volt. Az NF-1 diagnózisát a National Institute of Health által 1987-ben a neurofibromatosisról rendezett konszenzuskonferencián meghatározott kritériumok *(1. táblázat)* közül 2 vagy több teljesülése esetén állították fel (15). Vizsgálatra 12 beteg, 6 lány/nő, 6 fiú/férfi került. A vizsgálat idején a betegek átlagos életkora 19,1 év (8–43 év) volt. A 6 hónapot meghaladóan fűzőt viselő betegek nem vettek részt a vizsgálatban, kizárandó az immobilizáció következtében kialakuló esetleges csontdenzitás-csökkenés zavaró hatását. Minden vizsgált egyén segítség és segédeszköz nélkül járóképes volt. A gyermekek iskolában testnevelési órákon kontaktsport-tevékenység kivételével rendszeresen részt vettek. Csont- és kálciumanyagcserét, csontújraképződést befolyásoló állapotok kiszűrésre kerültek. Rendszeres gyógyszerfogyasztás (2 beteg) vizsgálatot befolyásoló hatása nagy biztonsággal elvethető volt.

1. táblázat: A neurofibromatosis-1 diagnosztikai kritériumai (15)

1. Hat vagy több café au lait folt, ami a legnagyobb átmérőjén > 5 mm praepubertas idején, és > 15 mm a legnagyobb átmérőjén mérve a pubertas utáni életkorban
2. Kettő vagy több bármely típusú neurofibroma, illetve egy vagy több plexiform neurofibroma
3. Szeplők az axillaris vagy az inguinalis régióban
4. Opticus glioma
5. Kettő vagy több Lisch-nodulus (irishamartoma)
6. Elkülönült csontos lézió, mint például az os sphenoidale dysplasia vagy egy hosszú csöves csont cortexének elvékonyodása, álízülettel vagy anélkül
7. Elsőfokú rokon (szülő, testvér vagy utód) fenti kritériumnak megfelelő NF-1 betegsége

A gerincgörbületeket hosszú, álló helyzetben készített anteroposterior és oldalirányú röntgenfelvételeken értékelték. A görbületek nagyságát *Cobb* módszere alapján mérték mind a sagittalis, mind a frontalis síkban. (Cobb-szög: a görbületet határoló csigolyák zárólemezeire állított merőlegesek által bezárt szög kiegészítő szöge).

A BMD-t minden esetben azonos készülékkel mértük (QDR 4500C, Hologic Inc., Waltham, USA). A mérések az elsőtől az ötödik ágyéki csigolya szintjében történtek a frontalis síkban. A térfogati BMD közvetlen mérésére alkalmas kvantitatív komputertomográfiát (quantitative computer tomography, QCT) a DXA-hoz viszonyított lényegesen magasabb sugárexpozíció miatt nem végeztük. Sagittalis síkban végzett oldalirányú DXA mérések nem történtek, mivel sajnálatos módon pediátriai népességre érvényes referenciaértékek nem álltak rendelkezésre. Az ágyéki gerinc BMD mérése azért tekinthető hatékony paraméternek, mivel minden görbület thoracalis kiterjedésű volt, és az ágyéki gerincen morfológiai eltérést nem észleltünk: dysplasticus jelek hiányoztak, frontalis síkban az első és az ötödik ágyéki csigolya között mért Cobb-szög értéke minden esetben kisebb volt, mint 10°. 18 éves kor felett a DXA-műszerhez tartozó standard értékek szolgáltak kontrollként a korspecifikus Z-score megállapításához. A Z-score a vizsgált egyén és a korának megfelelő népesség átlagos BMD-je közötti viszonyt írja le. Kiszámítása: a vizsgált személy BMD eredményét kivonjuk a korának megfelelő normális kontroll egyének BMD átlagából, majd ezt osztjuk a normálnépességre kiszámított átlagos eltéréssel.) Gyermekek esetében a korspecifikus Z-score nem alkalmas a mért BMD-érték és az adott életkorban átlagos BMD viszonyának meghatározására, mivel gyermekekben a csont ásványianyag-sűrűség szorosan függ egyidejűleg

az életkortól, a testtömegtől, a testmagasságtól és a nemi érettségtől (7, 10, 18, 21). Mivel az életkor és a testtömeg együtt 83%-ban felel a BMD mérések varianciájáért, így 18 éves kor alatt a *Southard és mtsai* által közölt normális BMD-értékeket tekintettük kontrollként (21).

A biokémiai vizsgálatok éhgyomri vér- és vizeletmintákból történtek, kivéve a vizelet aminosav (AA) és glukóz-aminóglikán (GAG) méréseket, amiket 24 órás gyűjtött vizeletből végeztünk. A vizelet-GAG-értékek kontolltartománya korfüggő. Számított értékek a következők voltak. Tubularis foszfátreabszorpció (TRP) kiszámítása a következő képlet alapján történt:

$$TRP\% = \left[1 - \frac{uP * CREAT}{uCREAT * P} \right] * 100,$$

ahol uP = vizeletfoszfát, CREAT = szérumkreatinin, P = szérumfoszfát és uCREAT = vizeletkreatinin. A TRP kontroll tartománya szintén korfüggő, értéke normálisan meghaladja a 85%-ot. A vizeletből kalcium- (uCa), húgysav- (uU), magnézium- (uMg) és kreatinin- (uCREAT) koncentrációk segítségével számított értékek: kalciumclearance uCa/uCREAT hányadossal, húgysavclearance uU/uCREAT hányadossal és a kálcium/magnézium hányados.

A laboratóriumi mérési módszerek a következők voltak: szérumparathormon (PTH) radioimmuno-assay-vel (RIA); tiroxin (T4) és trijód-tironin (T3) immunkémiai módszerrel; szérum-pH és hematokrit (Htc) automata analizátorral; szérumkálcium (Ca) és -nátrium (Na) automata lángfotométerrel; szérumfoszfát (P) kolorimetriával; szérummagnézium (Mg) atomabszorpciós lángfotometriával; szérum alkalikus foszfatáz (ALP) és szérum glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) kinetikus optimalizált atomabszorpcióval; szérum kreatinin (CREAT) Jaffe-reakció után fotométerrel; szérum teljes fehérje szint (PROT) biuretreakcióval. Emellett vizeletből uCa, uMg, uNa és uP, uU és uCREAT, valamint vizelet-pH mérése egyenként, a szérumból alkalmazott módszerekkel.

Statisztikai vizsgálat. Az összefüggések leírására a Mann–Whitney-féle U-teszt és a lineáris regressziós analízis szolgált (Sigmaplot for Windows version 4.0, SPSS Inc., USA; Stata for Windows version 6.0, Stata Corp. College Station, USA). A szignifikancia szintje $p \leq 0,05$ volt.

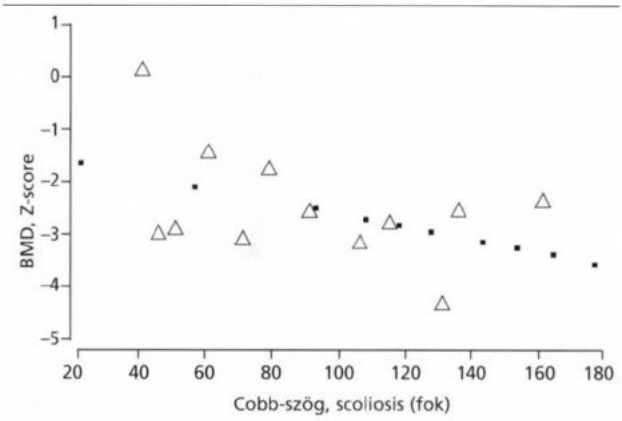
Eredmények

Ágyéki gerinc BMD eredmények. 12 betegnél az ágyéki gerinc csontsűrűségre vonatkozó adatait átlag és átlagos eltérés formájában adtuk meg. 18 év felett a korfüggő Z-score-t, 18 éves kor alatt pedig a kor- és testtömegfüggő Z-score-t adtuk meg (a normálpopulációra hagyományosan ezen átlag értéke 0 ± 2 SD, ahol SD az illető népességre jellemző átlagtól való átlagos eltérést jelzi). A Z-score 11/12 egyén esetében legalább 1 SD-vel kisebb volt a populációs átlagnál, és 9/12 esetben a csökkenés meghaladta a –2 SD határt (az ágyéki gerincre a Z-score-ok átlaga –2,5). Az ágyéki gerinc BMD-csökkenését statisztikailag szignifikánsnak találták (Mann–Whitney-féle U-teszt, $p \leq 0,05$). A mért adatokat a *2. táblázat* mutatja be.

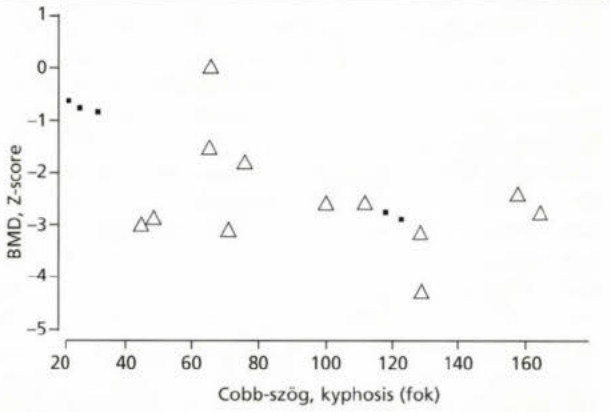
A scoliosis/kyphosis és a csontsűrűség kapcsolata: A scoliosisok átlagos Cobb-szöge 89,1° (40–160°) és a kyphosisok átlagos Cobb-szöge 86,6° (42–146°) volt. Megfigyeléseink szerint azoknál a betegeknél, akiknek a scoliosis mértéke nagyobb volt, az ágyéki gerinc BMD- (Z-score-) csökkenése kifejezettebb volt *(1. ábra)*. Ez a fordított arányosság nem bizonyult szignifikánsnak (lineáris regressziós analízis, $p = 0,14$ és $R^2 = 0,20$), ami az esetszám tükrében talán nem meglepő. Az ágyéki gerinc BMD-értékei és a kyphosisok Cobb-szögei közötti viszonyt a *2. ábra* szemlélteti.

2. táblázat: A DXA-mérések részletei a 12 vizsgált egyénnél

Sorszám	Nem	Kor (év)	Gerincgörbület		DXA lumbalis gerinc	
			Scoliosis (Cobb-fok)	Kyphosis (Cobb-fok)	BMD g/mm²	Z-score
1.	férfi	18,3	90	90	0,777	–2,6
2.	nő	7,6	45	42	0,451	–3
3.	férfi	14,1	70	65	0,545	–3,1
4.	nő	42,7	114	146	0,705	–2,8
5.	férfi	25,4	105	115	0,769	–3,19
6.	férfi	17,7	40	60	0,875	0,11
7.	nő	15,4	60	60	0,665	–1,47
8.	nő	25,8	135	100	0,755	–2,6
9.	nő	9,9	50	45	0,485	–2,9
10.	nő	10,8	160	140	0,42	–2,41
11.	férfi	17,7	70	61	0,77	–1,78
12.	férfi	23,5	130	115	0,613	–4,35
Átlag		19,1	89,1	86,6	0,65	–2,5
SD		6,9	33,3	31,1	0,12	0,75



1. ábra: Az ágyéki gerinc csont ásványianyag-sűrűség és a kyphosis kapcsolata
A fekete pontok az illesztett lineáris regresszió egyenesét jelzik



2. ábra: Az ágyéki gerinc csont ásványianyag-sűrűség és a scoliosis kapcsolata
A fekete pontok az illesztett lineáris regresszió egyenesét jelzik

Laboratóriumi vizsgálatok: A vizsgálatot végző laboratórium által használt átlagértékekhez képest lényegi eltérést nem észleltünk. A szérumfoszfát és alkalikus foszfatáz átlagainak nem szignifikáns emelkedését jelentős individuális variációk kísérték, így az ágyéki gerinc csontsűrűségének megváltozásában szerepük kétséges.

Megbeszélés

A gerincdeformitások kialakulása 1-es típusú neurofibromatosisban, adolescens idiopathiás scoliosisban (AIS) és az időskorú populációban nem teljesen tisztázott. Az idiopathiás scoliosis esetében a vázrendszer egészét érintő és tartósan jelen lévő osteoporosist figyeltek meg, illetve az időskori, szenilis osteoporosis és kyphosis/scoliosis között összefüggést találtak (4, 23).

Az NF-1 egy részében előforduló csontsajátosságokat korábban osteodystrophiás és hypoplasticus eredetűnek tekintették, de a csontot nem infiltrálta neurofibromatosus szövet: a scolioticus gerincek boncolása során nem sikerült kimutatni, hogy a kóros csonton belül neurofibromatosus szövet fordulna elő (17). Az osteodystrophia és a hypoplasia okai nem ismertek. Jelen ismeretek szerint osteopenia/osteoporosis nem társul NF-1-hez, ezen genetikai betegséget nem sorolják az osteoporosissal járó elváltozások közé (11).

Az általunk elvégzett csont ásványianyag-sűrűség mérése szignifikáns BMD-csökkenést mutatott az NF-1-et kísérő gerincgörbületeknél (14). Az ágyéki gerinc morfológiai eltérései nem tehetők felelőssé a BMD csökkenéséért, ugyanis az összes vizsgált görbület thoracalis lokalizációjú volt, az ágyéki gerinc deformációja nélkül.

Jelen tanulmányunk korlátjaként a kor, nem és súly tekintetében illesztett kontrollcsoporton elvégzett DXA-mérések hiánya említhető. Egészséges gyermekeken röntgensugárral végzett vizsgálatok etikai aggályokat vethetnek fel. Ezen nehézség áthidalására egészséges gyermekekre leírt normatív BMD-adatokat alkalmaztunk kontrollként (21). A tanulmány időpontjáig NF-1-hez társuló gerincgörbület miatt operált eseteinket (1993–1999 között 9 beteg) nem vizsgáltuk, ugyanis a gerincközeli fémimplantátumok, a fúziós csontmassza és a csontanyagcsere műtétet követő megváltozása befolyásolta volna a méréseket.

Megfigyeléseink szerint statisztikailag szignifikáns, fordított korreláció mutatható ki a scoliosis előfordulása és a lumbalis gerincoszlop BMD-értékei között, ami felveti a gerincgörbület súlyossága és a BMD-csökkenés párhuzamos változásának lehetőségét. Ennek megfelelően a scoliosis és a lumbalis osteoporosis közti párhuzam igen valószínűnek tűnik. Emiatt azon NF-1-es betegek kiszűrését javasoljuk, kiknél lényeges csontsűrűség-csökkenés kísér kicsi, ill. közepes nagyságú görbületeket, ugyanis általában az NF-1 jeleit hamarabb felismerik, mint a társuló gerincdeformitást (13), és így a DXA-vizsgálat segítheti a görbületi progresszió miatt kockázatnak kitett egyének kiválasztását. Adataink nem bizonyítják, hogy a BMD-csökkenés a görbület progressziójának/nagyságának oka lenne, de hasonló értelmezés teljes biztonsággal nem zárható ki.

A *Duval-Beaupere* által ajánlott progresszív rotációs dislocatio biomechanikai modellje részben megmagyarázhatja azon dystrophiás kyphoscoliosisok létrejöttét, amelyeket a gerinc lényeges BMD-csökkenése kísér (8).

A betegek anamnézise és a laboratóriumi eredmények segítenek abban, hogy körülhatárolhassuk az ágyéki gerincet érintő csontsűrűség-csökkenés elképzelhető patomechanizmusát. Bizonyos állapotok oki szerepe kizárható.

a) Hyperthyreosis a normális T3, T4, TSH értékek alapján kizárható.

b) A PTH, Ca, uP és TRP értékei nem utaltak primer vagy szekunder hyperparathyreosisra.

c) Cushing-szindróma szintén kizárható a jellegzetes klinikai tünetek hiánya miatt csakúgy, mint a többi – legalábbis elvben felmerülő – endokrin ok (hypogonadismus, GH-hiány, hyperprolactinaemia).

d) Rachitis sem jöhet szóba, ugyanis a hosszú csöves csontok epi-/metaphysisei és a nagyízületek normális morfológiájúak voltak, továbbá a szérum-ALP-aktivitás és P-szint nem tért el szignifikánsan az átlagostól.

e) Skorbutot, homocystinuriat és nutritív eredetű osteopeniát a klinikai adatok, valamint az anamnézis nem valószínűsítettek.

f) Renalis eredet valószínűtlennek tekinthető, ugyanis a TRP-értékek nem utalnak tubularis zavarra.

Hypercalciuria és hyperuricosuria a számított hányadosok alapján volt kizárható. Az átlagosan 1 alatti uCa/uMg arány a Ca-veseköveségre való hajlam hiányát jelzi (1, 22).

g) Kollagénanyagcsere-zavar előfordulását nem vizsgáltuk részletesen, de a normális GAG- és aminosav-ürítés korrelál a korábbi megfigyelésekkel, melyek során AIS-ben kizárták a kollagénért felelős gének mutációját (2).

Az NF-1-ért felelős génszekvencia pontos megismerése és leírása ellenére a genetikai rendellenesség legtöbb megjelenési formájának magyarázata nem ismert (12). A gén által kódolt fehérjék a sejtnövekedés szabályozásában játszanak szerepet. Ami a társuló gerincdeformitás szempontjából kockázatnak kitett népességet, a prognózist és a megfelelő kezelést illeti, a genetikai vizsgálatok terén elért nagy előrelépés még nem nyújt lényegi segítséget az ortopédiai gyakorlatban.

Bár egy korábban közzétett esettanulmányban beszámoltak az NF és hypophosphataemiás osteomalacia társulásáról (16), valamint egy közelmúltban megjelent közlés az ágyéki gerincen mért alacsony csontsűrűséget demonstrálta gyermekkori hypophosphatasiában (9), tudomásunk szerint munkánk az első, NF-1-es betegeken szisztematikusan kivitelezett csontsűrűség-vizsgálat. Észleléseink nem azonosítják az ágyéki gerincen mért alacsony BMD-értékek kialakulásának okait, ugyanakkor a csökkent csontsűrűség és a scoliosis/kyphoscoliosis súlyossága

közötti összefüggés meglétét sugallják. Ezt mindenképpen figyelembe kell venni az ortopédiai korrekciós műtét tervezésekor. A rutin szérum és vizelet laboratóriumi értékek nem alkalmasak a BMD-csökkenés eredetének megállapítására. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy vajon a NF-1-hez társuló kyphoscoliosis esetén célszerű lenne-e a BMD-csökkenés műtét előtti vagy műtét utáni kezelése, illetve más etiológiájú kyphoscoliosisoknál (például skeletalis dysplasiak) végzett DXA-mérések hasonló eredményhez vezetnek-e.

A kutatásokat az OTKA: T 026561 valamint az ETT 380-11/2000 számon támogatta.

IRODALOM: 1. *Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Arvin, A. M.:* Nelson's Textbook of Pediatrics. W. B. Saunders Co., Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo. 1996. – 2. *Carr, A. J., Ogilvie, D. J., Wordsworth, B. P és mtsa:* Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis. Clin. Orthop., 1992, *274,* 305-310. – 3. *Cheng, J. C. Y., Guo, X., Sher, A. H. L.:* Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. Spine, 1999, *24,* 1218-1222. – 4. *Cook, S. D., Harding, A. F., Morgan, E. L. és mtsa:* Trabecular bone mineral density in idiopathic scoliosis. J. Pediatr. Orthop., 1987, *7,* 168-174. – 5. *Crawford, A. H.:* Neurofibromatosis. In The Pediatric Spine. Szerk.: Weinstein S. L. Raven Press, New York, 1994, 919-949 old. – 6. *Crawford, A. H.:* Pittfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children. Clin. Orthop., 1989, *245,* 29-42. – 7. *Davie, M. W. J., Haddaway, M. J.:* Bone mineral content and density in healthy subjects and in osteogenesis imperfecta. Arch. Dis. Child., 1994, *70,* 331-334. – 8. *Duval-Beaupere, G., Dubousset, J.:* La dislocation rotatoire progressive du rachis. Rev. Chir. Orthop., 1972, *58,* 323-334. – 9. *Girschick, H. J., Schneider, P., Kruse K. és mtsa:* Bone metabolism and bone mineral density in childhood hypophosphatasia. Bone, 1999, *25,* 361-367. – 10. *Glastré, C., Braillon, P., David, L. és mtsai:* Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990, *70,* 1330-1333. – 11. *Greene, W. B.:* Idiopathic juvenile osteoporosis. In The Pediatric Spine. Szerk.: Weinstein S. L. Raven Press, New York. 1994, 933-942 old. – 12. *Gutmann, D. H., Collins, F. S.:* The neurofibromatosis type 1 gene and its protein product, neurofibromin. Neuron, 1993, *10,* 335-343. – 13. *Hensinger, R.:* Kyphosis secondary to skeletal dysplasias and metabolic disease. Clin. Orthop., 1977, *128,* 113-128. – 14. *Illés, T., Halmai, V., Magdics, M.:* Letter to the Editor. Spine, 2000, *25,* 273. – 15. *Kim, H. W., Weinstein, S. L.:* The Management of Scoliosis in Neurofibromatosis. Spine, 1997, *22,* 2770-2776. – 16. *Lambert, J., Lips, P.:* Adult hypophosphataemic osteomalacia with Fanconi syndrome presenting in a patient with neurofibromatosis. Neth. J. Med., 1989, *35,* 309-316. – 17. *Mirra, J. M.:* Neurogenous tumors. In Bone Tumors. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. Szerk.: Mirra, J. M. Lea & Febiger, Philadelphia, London. 1989, 803-834. old. – 18. *Mirsky, E. C., Einhorn, T. A.:* Bone densitometry in orthopaedic practice. J. Bone. Joint. Surg., 1998, *80,* 1687-1698. – 19. *Riccardi, V. M.:* Von Recklinghausen's neurofibromatosis. N. Eng. J. Med., 1981, *305,* 1617-1627. – 20. *Sirois, J. L., Drennan, J. C.:* Dystrophic spinal deformities in neurofibromatosis. J. Pediatr. Orthop., 1990, *10,* 525-526. – 21. *Southard, R. N., Morris, J. D., Mahan, J. D. és mtsai:* Bone mass in healthy children: Measurement with quantitative DXA. Radiology, 1991, *179,* 735-738. – 22. *Summitt, R. L.:* Comprehensive Pediatrics. Mosby, St. Louis, Missouri. 1990, 1217-1237 old. – 23. *Thevenon, A., Pollez, B., Cantegrit, F. és mtsai:* Relationship between kyphosis, scoliosis and osteoporosis in the elderly population. Spine, 1987, *12,* 744-745. – 24. *Thomas, K. A., Cook, S. D., Skalley, T. C. és mtsa:* Lumbar spine and femoral neck bone mineral density in idiopathic scoliosis: a follow-up study. J. Pediatr. Orthop., 1992, *12,* 235-240.

(Illés Tamás dr., *Pécs,* Ifjúság útja 13. 7643
e-mail: illes@clinics.pote.hu)

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

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Az Opel Danubia 7 éves javítási tapasztalata alapján a következő ajánlatot nyújtja az Opel tulajdonosok részére:

- olajcsere 6 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés a szervizben
- revízión kívül felhasznált alkatrész és munkadíj árából 5% kedvezmény.

Ajánlatunk 2001. december 31-ig érvényes.
Ajánlatunkról részletes felvilágosítást kaphat a raktár és a szerviz telefonszámán.

A RENDSZERES SZERVIZELÉS
NÖVELI GÉPKOCSIJA ÉRTÉKÁLLÓSÁGÁT.

Vevőszolgálati tel.:	310-0203, 310-2868
Raktár tel.:	310-2871
Szalon tel.:	310-0010, 310-1099
Fax:	310-2880
Használttelep tel.:	310-2915

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Nyitva tartás:
Vevőszolgálat: H-Cs: 7-18 P: 7-15.30
Szerviz és raktár: H-Cs: 7.30-16.30 P: 7.30-15.30
Szalon: H-P: 8-18 Sz: 9-13

sanofi~synthelabo

STILNOX®
ZOLPIDEM



Az éjszaka nyugalma-
a nappal lendülete

Sanofi-Synthélabo Rt. 1045 Budapest, Tó utca 1-5. – P.O.Box: Hungary 1325 Pf. 110

Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiában

Tomcsányi János dr., Arabadzisz Hrisula dr., Zsoldos András dr., Marosi András dr. és Beck Katalin dr.

Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia (osztályvezető főorvos: Tomcsányi János dr.)

A szívelégtelenség és pitvari tachyarrhythmia együttes fennállása esetén az akut kezelést igénylő ritmuszavar ellátása komoly problémát jelent. A szívfrekvencia kontrolljára használt konvencionális antiarrhythmiás szerek ezen kritikus helyzetben nem hatékonyak, ezért az intravénás amiodaron alkalmazása jön szóba. Mivel a vénás amiodaronnak a kritikus állapotban lévő tachyarrhythmiás betegek való alkalmazásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre, a szerzők 9 esetüket ismertetik, akik az elmúlt 6 hónapban a coronaria örzőbe kerültek akut szívelégtelenség és pitvari tachyarrhythmia miatt. A betegek 450 mg intravénás, bolus amiodaront kaptak, amit 0,5 mg/min folyamatos infúzió adása követett. A kedvező eredmények – 1 órán belül a szívfrekvencia átlagosan 31/minnel csökkent, míg a systolés tensio 13 Hgmm-es emelkedést mutatott – azt támasztják alá, hogy az iv. bolusban megkezdett amiodaronterápia alkalmas a szívfrekvencia rövid időn belüli csökkentésére. Ennek különösen nagy jelentősége van akkor amikor a klinikai helyzet az egyéb frekvenciacsökkentő antiarrhythmiás szerek alkalmazását nem teszi lehetővé, vagy a magas sympathicus tónus miatt nem várható rövid időn belül kedvező hatás. Jelentős mellékhatás egy esetben jelentkezett, amikor sinusrhythmus 12 órán belüli helyreállása T-hullám alternans és rövid epizódú torsade-de-pointes kamrai tachycardia kísérte.

Kulcsszavak: tachyarrhythmia, amiodaron, szívelégtelenség

Acut heart rate control with intravenous amiodarone in patients with heart failure and atrial tachyarrhythmias. The treatment of atrial tachycardia in critically ill patients can be difficult. Nine cases were presented with atrial tachyarrhythmias (mean heart rate > 130 beats/min) and left heart failure. Congestive heart failure was diagnosed in 6 patients (ejection fraction < 25%) and hypertensive heart failure in 3 patients (ejection farction > 55%). The infusion of amiodarone (450 mg over 10 min and 0.5 mg /min after the bolus administration) was associated with a decrease in heart rate 31 beats/min and an increase in systolic blood pressure of 13 mm Hg after one hour. There was only one adverse effect secondary to amiodarone therapy. In this case the sinus rhythm converted within 24 hours but T-waves alternans and short running torsade de pointes ventricular tachycardia was observed and amiodarone therapy was discontinued.

Key words: amiodarone, atrial fibrillation, heart failure

Az akut felvételre kerülő betegeknél gyakran észleni pitvari tachyarrhythmiát (1). A magas kamrai frekvenciájú pitvari ritmuszavar circulus vitiosusként tovább rontja a már előzetesen is fennálló szívelégtelenséget. Ennek főbb okai a következőek:

a) csökken a bal kamrai telődés a pitvari funkció kiesése valamint a diastolés idő lerövidülése miatt,

b) csökken a bal kamrai relaxációs idő, ami főleg hypertoniához társuló kamrai dysfunctióban jelentős,

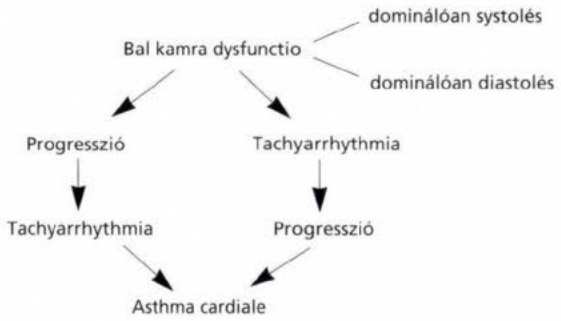
c) csökken a coronariaáramlás, ami jórészt diastolében történik és a diastole tartama tachycardia alatt jelentősen csökken; ennek ischaemiás cardiomyopathiában van nagy jelentősége,

d) a tachyarrhythmia miatt csökkent perctérfogat révén fokozódik a baroreceptorokon keresztül a sympathicus tónus, ami az atrioventricularis vezetés javításával a kamrai frekvencia további emelkedéséhez vezet, és ez tovább rontja a klinikai képet,

e) gyakran tachycardiadependens bal Tawara-szár-blokk lép fel, ami a kamrai septum aszinkróniája révén a bal kamra funkció további romlását eredményezi.

A pitvari tachyarrhythmia lehet a bal kamra dysfunctio oka vagy következménye *(1. ábra)*. Függetlenül attól azonban, hogy a ritmuszavar ok vagy következmény, ezen nemkívánatos tachyarrhythmia mielőbbi megszüntetésére, csökkentésére kell törekedni. Szívfrekvencia-kontrollra elsősorban a digitálisz, béta-receptor-blokkolók és a verpamil, illetve diltiazem típusú kalciumantagonisták jönnek szóba. A vizsgálatunk tárgyát képező klinikai helyzetben a tachyarrhythmia kezelésére használt konvencionális szerek nem váltak be. Ennek oka két együttesen fennálló tényezőre vezethető vissza: a hemodinamikai instabilitásra, ami miatt az intravénás béta-receptor-blockolók és kalciumantagonisták általában nem tolerált szerek, valamint a fokozott sympathicus tónusra, ami miatt sem a digitalisz, sem a kalciumantagonisták hatása akutan nem érvényesül (5, 10). Éppen ezért tűnik racionálisnak az intravénás amiodaron alkalmazása, ami olyan komplex antiarhythmiás hatással rendelkező szer, melynek nincsen jelentős kamrafunkciót rontó akut hatása (2, 6).

A szerzők azt vizsgálták, hogy az intravénásan, kezdetben bolusban majd folyamatos infúzióban



2. ábra: A tensio és frekvencia paraméterek változása az amiodaron akut hatására

adott amiodaron miként válik be ezen betegcsoportban, hogyan befolyásolja az akut szívfrekvenciát és tensioértékeket. Az akut amiodaronhatásra bekövetkező systolés tensiováltozást azért vizsgáltuk, mert ismert, hogy jelentős hypotonizáló hatása lehet (7).

Módszer

Olyan betegek kerültek beválasztásra, akiknél a fizikális vizsgálat során egyértelmű akut bal szívfél elégtelenség jelei voltak és az EKG-n olyan pitvari tachyarrhythmia volt látható, ahol az átlagos kamrai frekvencia meghaladta a 130/min frekvenciát. Nem kerültek be a vizsgálatba azok, akik korábban amiodaront szedtek, illetve valamilyen egyéb ok miatt megnyúlt QT-időt mutatott az EKG-juk. Mivel az intravénás amiodaronnak a tensióra gyakorolt hatását is vizsgálni akartuk, nem választottuk be a dopaminterápiára szoruló eseteket sem. A betegek – függetlenül a testsúlytól – 10 perc alatt 450 mg iv. Cordarone® bolus terápiában részesültek, amit 0,5 mg/min dózisú folyamatos alkalmazás követett.

Tekintettel arra, hogy az intravénás amiodaronnak az egyik leírt, nemkívánatos akut hatása a hypotonizáló hatás, 10 perces időközökkel tensioregisztrálást is végeztünk a ritmuscsík regisztrálása mellett.

Betegek

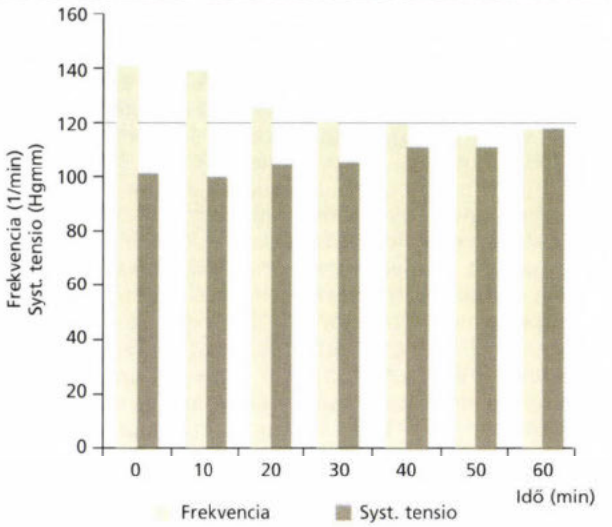
Az elmúlt 6 hónapban 9 esetben alkalmaztuk a fenti protokoll szerint az intravénás amiodaront. A betegek átlagos életkora 68 év volt. Ismeretlen eredetű dilatativ cardiomyopathia 4 esetben, hypertensiv cardiomyopathia 3 esetben és ischaemiás cardiomyopathia 2 esetben állt az akut rosszullétek hátterében.

A kilenc esetből 3-ban volt korábban beállított anticoagulans terápia, míg a pitvari tachyarrhythmia kezdete egy esettől eltekintve nem volt pontosan meghatározható.

A betegeknél 6 esetben volt jelentősen csökkent bal kamra funkció (ejekciós frakció < 25%), 3 esetben volt jó bal kamra funkció (ejekciós frakció > 55%). Az ejekciós frakció meghatározása az echokardiográfia csúcsi 4 üregű felvételéből Simpson módszerrel történt. A jó bal kamra funkciójú esetek a hypertoniához társuló szívelégtelenségben voltak. Coronariabetegség az ischaemiás cardiomyopathia mellett egy hypertensiv cardiomyopathiában volt igazolható. A négy ismeretlen eredetű dilatativ cardiomyopathia közül két esetben nem történt coronarographia, másik két esetben pedig negatív volt.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 9 beteg indulási átlagos szívfrekvenciája 142/min volt, ami egy órával később átlagosan 111/min-re csökkent. Ugyanakkor azon betegekben, akikben nem hypertensiv szívelégtelenséghez társult a kiindulási helyzet (6 beteg) az átlagos systolés vérnyomás 102 Hgmm volt, ami egy órával később 115 Hgmm-re emelkedett *(2. ábra)*. Annál a három betegnél, akik a hypertensio miatt egyéb vérnyomáscsökkentő terápiában részesültek, értelemszerűen nem vizsgáltuk az amiodaron systolés tensióra gyakorolt hatását.



1. ábra: A szívelégtelenség progressziójának pitvarfibrillációs arrhythmiával összefüggő formái

Sinusrhythmus-helyreállás 6 órán belül nem, 24 órán belül 4 esetben volt. Egy esetben T-hullám alternans és rövid epizódú torsade-de-pointes kamrai tachycardia jelentkezett a sinusrhythmus helyreállása után, ami miatt az amiodaronterápiát fel kellett függeszteni 18 órával annak megkezdése után. 72 órán belül további 2 esetben állt vissza a sinusrythmus. Egy esetben a telítés után a kórházi bentfekvés alatt történt elektromos cardioversio, míg két esetben későbbi időpontban került sor a cardioversióra.

Megbeszélés

Az amiodaron hatása a sinusrhythmus fenntartására, valamint az elektív cardioversio sikerének növelésére jól ismert (12), de az akut szívfrekvencia kontrollra gyakorolt hatását kevéssé tanulmányoz-

ták (2). Olyan eseteket vizsgáltunk, ahol a klinikai helyzet mindenképpen a szívfrekvencia akut csökkentését tette indokolttá. Az alkalmazott iv. amiodaron hatására minden esetben jelentős frekvenciacsökkenést észleltünk, ami segített a bal szívfél elégtelenség megszüntetésében függetlenül attól, hogy jó vagy rossz bal kamra funkciójú betegeknél alkalmaztuk. A tachyarrhythmia alatt mért ejekciós frakció valószínűleg túlértékelte a betegek bal kamra funkcióját, ezért a betegeknek még súlyosabb szívelégtelenségük volt, mint az akut echokardiográfia alapján becsült értékek mutatták.

Az intravénás amiodaronnak a tensiora gyakorolt hatásáról leírták, hogy súlyos hypotoniát okoz az esetek közel egyharmadában (7). Igaz, hogy ezen betegek kamrai tachyarrhythmia miatt kaptak intravénás amiodaront. A mi eseteinkben jelentős tensiocsökkenés nem volt, sőt mérsékelt tensioemelkedést láttunk. A magyarázat az eltérő hatásra az lehet, hogy a tensioesésben a kamrai tachyarrhythmia is szerepet játszott, míg esetünkben a pitvari tachyarrhythmia frekvenciájának csökkenése kifejezetten kedvezett a bal kamra funkciónak, aminek eredményeként javult a tensio, illetve nem következett be tensiocsökkenés.

Az amiodaron kedvező hatása ezen kritikus állapotban lévő betegcsoportban elsősorban annak az elektrofiziológiai hatásnak tulajdonítható, hogy csökkentette az AV-csomón keresztüli anterograd vezetést, növelte az AV-csomó effektív refrakter periodusát (8, 9). Ennek hatására csökkent a levezetett impulzusok száma, lassult a tachyarrhythmia. Ennek köszönhető, hogy a szer poliszorbát-80-as szállító anyagának szisztémás vascularis rezisztenciát csökkentő hatása nem markáns hypotensiót okozó hatásban nyilvánult meg. Ugyanakkor a coronariákon érvényesülő vasodilatatio további kedvező hatást eredményezhetett elsősorban ischaemiás cardiomyopathiában. Eseteinkben a kezelés hatására bekövetkező systoles tensioemelkedés kevesebb volt, mint *Clemo és mtsai* által közölt (2) 25 Hgmm versus 13 Hgmm érték. Ennek magyarázata lehet, hogy betegeinknek a bal kamra dysfunctiója súlyosabb volt, illetve nagyobb amiodaron bolus dózist kaptak. Ugyanakkor egy óra elteltével mind saját eseteinkben, mind a fent említett szerzők eseteiben hasonló, jelentős frekvenciacsökkenés volt észlelhető (31/min versus 37/min). A markáns szívfrekvencia-csökkentés mellett jelentős irregularitást csökkentő hatás is megfigyelhető volt, ami valószínűleg szintén szerepet játszhat a hemodinamikai helyzet kedvező alakulásában.

Amiodaron hatására egy esetben – a kamrai elektromos instabilitásra jellemző – QT- és T-hullám alternans jelentkezett, az elektrolitértékek normális tartományban voltak. Az amiodaron ritkán előforduló proarrhythmiás hatásának kezdeti tüneteit láthattuk. Akut pulmonalis vagy hepaticus mellékhatást nem észleltünk. Enyhe thrombophlebitis 3 esetben jelentkezett és tüneti kezelésre megszűnt.

Összefoglalva a következők mondhatók el az amiodaron akut alkalmazásáról kritikus állapotban lévő tachyarrhythmiás betegeknél:

1. Az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján ezen betegcsoportban a kellő oxigenizálás, az elektrolit-háztartás rendezése mellett a szívfrekvencia csökkentése igen jelentős javulást eredményezhet, ha az alkalmazott terápia a bolusban, majd iv. alkalmazott amiodaron.

2. Az amiodaron viszonylag nagy dózisú iv. alkalmazása mellett sem a bal kamra funkció további romlását, sem jelentős hypotoniát nem észleltünk.

3. Az akut komoly mellékhatások közé tartozik a torsade-de-pointes kamrai tachycardia, illetve az akut tüdőtoxicitás (3, 11). Ezért a QT-, QTc-idő gondos ellenőrzése, valamint klinikai gyanú esetén a mellkas-röntgenvizsgálat mellett a bronchoalveolaris lavage feltétlen javasolt. Ilyen mellékhatások esetén az amiodaron azonnali felfüggesztése indokolt.

4. Végezetül az amiodaron alkalmazása nem csak az akut szívfrekvencia-kontroll megvalósításában segít, hanem a cardioversio sikerében is (12). Emellett első választandó szer csökkent bal kamra funkció esetén a sinusrhythmus fenntartására is.

IRODALOM: 1. *Artucio, H., Pereira, M.:* Cardiac arrhythmias in critically ill patients: epidemiologic study. Crit. Care Med., 1990, *18,* 1383-1388. – 2. *Clemo, H. F., Wood, M. A., Gilligan, D. M. és mtsai:* Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. Am. J. Cardiol., 1998, *81,* 594-598. – 3. *Donaldson, L., Grant, I. S., Naysmith, M. R. és mtsai:* Acute amiodarone-induced lung toxicity. Intensive Care Med. 1998, *24,* 626-630. – 4. *Fazekas, T., Liszkai, G.:* Oralis előkezeléssel facilitált transthoracális elektromos cardioversio pitvarfibrillációban. Magyar Belorvosi Archivum, 2000, *53,* 35-40. – 5. *Goldman, S.:* Inefficacy of „therapeutic" serum levels of digoxin in controlling the ventricular rate in atrial fibrillation. Am. J. Cardiol., 1975, *35,* 651-655. – 6. *Hofmann, R., Wimmer, G., Leisch, F.:* Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. Heart, 2000, *84,* 635. – 7. *Hughes, M., Binning, A.:* Intravenous amiodarone in intensive care. Time for a reappraisal? Intensive Care Med., 2000, *26,* 1730-1739. – 8. *Kowey, P. R., Levine, J. H., Herre, J. M. és mtsai:* for the Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. Circulation, 1995, *92,* 3255-3263. – 9. *Mostow, N. D., Vrobel, T. R., Noon, D. és mtsai:* Intravenous amiodarone: hemodynamics, pharmacokinetics, electrophysiology, and clinical utility. Clin. Prog. Electrophysiol. Pacing, 1986, *4,* 342-357. – 10. *Nayebpour, M., Talajic, M., Jing, W. és mtsai:* Autonomic modulation of the frequency-dependent actions of diltiazem on the atrioventricular node in anesthized dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1990, *253,* 353-361. – 11. *Tomcsányi, J., Merkely, B., Tenczer, J. és mtsai:* Early proarrhythmia during intravenous amiodarone treatment. Pacing Clin. Electrophysiol., 1999, *22,* 968-970. – 12. *Varró, A., Rabloczky, G.:* Antiarrhythmic effect of acute and chronic amiodarone treatment in consc rats. J. Pharm. Pharmacol., 1986, *38,* 772-773.

(Tomcsányi János dr., *Budapest,* Árpád fejedelem u. 7. 1027
e-mail: tomcsanyi.janos@mail.matav.hu)

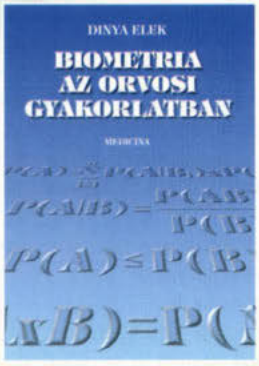
„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett, hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést."

Szkrjabin

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

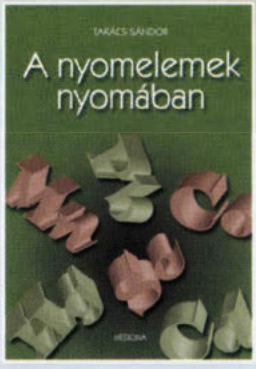
Dinya Elek

Biometria az orvosi gyakorlatban



A biometria ma már nélkülözhetetlen része az orvostudománynak. A szerző az alapfogalmakon túl bemutatja a gyakorlat számára fontosabb statisztikai vizsgálatok lépéseit, a megértéshez szükséges elméleti háttérrel együtt. Az általános matematikai tudás elegendő a könyv anyagának megértéséhez. Az elsődleges cél olyan „problémamegoldó receptek" bemutatása – a jól ismert Excel program segítségével –, amelyek révén az olvasó – alapszintű számítástechnikai tudás birtokában – megoldhatja biometriai problémáit. A munka végigolvasása során elsajátítható szemlélet elősegíti a könyvben nem tárgyalt, bonyolultabb statisztikai módszerek megértését is.
Tudományos folyóiratokban csak olyan közlemények jelenhetnek meg, amelyekben az adatokból levont következtetések statisztikailag megalapozottak. Ehhez nyújt segítséget ez a hézagpótló könyv, amelyet PhD-hallgatóknak, tudományos munkát folytató vagy az azt most kezdő szakembereknek ajánlunk.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 484 oldal *Bolti ár:* 4300 Ft



Takács Sándor

A nyomelemek nyomában

A nyomelemek iránti érdeklődés az utóbbi időben sem csökkent, széles körű alkalmazásuknak (talajjavítás, takarmányok dúsítása, gyógyászati felhasználás) lehetünk tanúi. A szerző reális képet ad a nyomelemek környezeti előfordulásáról, a hatásirányairól, az emberi szervezetben játszott kóroki szereéről.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft

Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

Szerkesztette: Nagy Erzsébet



A könyv elsősorban a graduális és a posztgraduális képzést szolgálja. Hazai infektológiai eseteket dolgoz fel a klinikai mikrobiológus szemszögéből. Az esetek klinikai tüneteinek leírása mellett hangsúlyt helyez az oki diagnózishoz vezető laboratóriumi módszerek ismertetésére, a mintavételi, mintabeküldési, feldolgozási metodikákra, a laboratórium választásának szabályaira, a racionális antibiotikumfelhasználásra.

Formátum: 226 × 202 mm *Terjedelem:* 348 oldal *Bolti ár:* 4500 Ft

MEDICINA

Cutan lymphomák diagnosztikája

Marschalkó Márta dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: Horváth Attila dr.)

A cutan lymphomák diagnosztikája a klinikai képen és a szövettani vizsgálaton alapul, kiegészítve immunhisztokémiai és a génátrendeződési vizsgálattal. A cutan lymphoma csoportba több entitás tartozik, eltérő klinikai képpel, lefolyással, prognosztikai jellegzetességgel. A klinikai kép színes, változatos és változó, különösen a folyamat elején több gyulladásos bőrbetegségre emlékeztető. A szövettani eltérések – különösen a kezdeti folyamatokban – nem specifikusak, ezért a biztos diagnózishoz kiegészítő vizsgálatok szükségesek. Ezek az immunhisztokémiai és a génátrendeződési vizsgálatok. Az összes lelet és a klinikai kép értékelése alapján alapozható meg a diagnózis. A referátumban a szerző ismerteti az egyes eljárásokat, azok értékelési lehetőségeit, korlátait.

Kulcsszavak: cutan lymphoma, cutan T-sejtes lymphoma, mycosis fungoides, Sezary-szindróma, pseudolymphoma, génátrendeződési vizsgálat

Diagnosis of cutaneous lymphoma. Diagnosis of cutaneous lymphoma is based on the clinical picture and the histology. Several, different clinical entities are the members of this group with various clinical and histological features, with different course and prognosis. The clinical picture resembles that of a wide variety of benign, inflammatory dermatosis. The histological characteristics in the early lesions are not pathognomic, therefore immunhistochemistry and gene rearrangement studies are necessary to establish the diagnosis. These processes are evaluated in the article.

Key words: cutaneous lymphoma, cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, pseudolymphoma, gene rearrangement

A bőrben található T és B lymphoid sejtekből kiinduló malignus folyamatokat cutan lymphomának (CL) nevezzük. A CL-k lefolyása, klasszifikációjuk, kezelési elveik eltérőek a nodalis és más extranodalis lymphomákétól. A betegség viszonylag ritkán előforduló kórképek heterogén csoportja, sokszor atípusos klinikai képpel, sajátságos hisztológiai, prognosztikai jellegzetességekkel.

A T-sejtes formák (CTCL) gyakoribbak (az összes eset 60–70%-a). A leggyakoribb CTCL a mycosis fungoides (MF), a gyakoribb entitások közé tartozik a Sezary-szindróma, a CD30 negatív nagysejtes lymphoma, a CD30 pozitív primer cutan nagysejtes lymphoma és a lymphomatoid papulosis.

A lefolyás ezekben a betegségekben különböző: az MF és a CD30 pozitív lymphoproliferativ folyamatok indolens, lassú lefolyású, rendszerint csak a bőrre lokalizálódó, spontán regrediáló folyamatok, hosszú túléléssel, szemben a CD30 negatív nagy sejtes CTCL-val, mely agresszív, gyorsan disszeminálódó, rövid túléléssel járó folyamat. Rendszerint agresszív tulajdonságú a Sezary-szindróma is.

A bőrtünetek a lefolyás során változnak, olykor gyakori bőrbetegségeket utánoznak, spontán visszafejlődésre hajlamosak és a típusos megjelenési forma csak évek múlva alakul ki. Megtévesztően hasonló képet mutat a pseudolymphoma, mely gyógyszer, fertőző ágens, fény által kiváltott, de többnyire ismeretlen eredetű jóindulatú reakció, malignus lymphomára gyanús szöveti képpel.

A CTCL diagnózisa a klinikai és a hisztopatológiai jellemzőkön alapul, de a betegség széles klinikai és hisztológiai spektruma, különösen a korai stádiumokban és a ritka variációkban gyakran nehézzé teszi a differenciálást a malignus CTCL és a benignus lymphoproliferativ vagy gyulladásos betegségek között.

A szövettani diagnózis különösen nehéz a kis, kerek sejtes, szabályos magvú formáknál, és azokban az esetekben, ahol a malignus infiltratummal együtt a polymorph, vegyes sejtes reaktív infiltratum dominál. Ezért a diagnózis a klinikai és a szövettani jellegzetességek mellett az immunhisztokémiai és a génátrendeződési vizsgálatok együttes értékelésén alapul.

A stádium megállapításához belgyógyászati, hematológiai, képalkotó vizsgálatokra, a társszakmákkal való szoros együttműködésre van szükség.

Szövettani jellegzetességek

A hisztológiai kép mindig a klinikai jellegzetességekkel együtt értékelendő. A CTCL korai stádiumaiban a hisztológiai diagnosztika a reaktív lymphocyták

Rövidítések: CL = cutan lymphoma; MF = mycosis fungoides; CTCL = cutan T-sejtes lymphoma; TCR = T-sejt-receptor; TCRG = T-sejt-receptor-gamma; TCRB = T-sejt-receptor-béta; DGGE = denaturáló gradiens gélelektroforézis

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

túlnyomó többsége miatt gyakran jelent problémát, az előrehaladottabb esetekben a hisztológiai jellegzetességek egyértelműek (37). MF korai stádiumaiban gyakori a nem specifikus infiltratum, a késői, tumoros stádiumban mind a klinikai, mind a hisztológiai kép jellegzetes.

A diagnosztikai nehézségeket tükrözik azok a vizsgálatok, amelyekben gyakorlott patológusok leleteit hasonlították össze. Korai CTCL-esetekben a vélemények csak 50–60%-ban voltak egyezőek (9, 32, 42). Ugyanazon vizsgáló általi ismételt értékelés is eltérő eredményre vezetett (42, 32). *Burg és mtsai* (9) csak 48%-ban kaptak egyező eredményt. *Santucci és mtsai* (36) vizsgálatában 3 tapasztalt patológus véleménye 73 MF-mintát ismételten analizálva csak az esetek felében egyezett.

Ezek az eredmények mutatják, hogy nincsenek MF-re megalapozott diagnosztikus kritériumok (17). Ennek oka, hogy a hisztológiai jellegzetességek nagyon változatosak: az epidermotropismussal járó lichenoid infiltratumtól psoriasiform vagy ekzema jellegű képig: gyakorlatilag az összes cutan reakciótípus megfigyelhető – a spongioticus reakciótól a panniculitis típusig (24).

Smoller (38) 64 MF-es szövettani anyagot hasonlított össze 47 gyulladásos bőrbetegségével és megállapította, hogy bizonyos hisztopatológiai jellegzetességek szignifikáns gyakorisággal fordulnak elő, mint a Pautrier-microabscessus, haloed lymphocyták és epidermotropismus (38). Ezenkívül még specifikusnak tartott jellegzetességek: basilaris epidermotropismus, disproportionált epidermotropismus (38), papillaris dermalis fibrosis, eosinophil és plazmasejtek együttes jelenléte (17, 21).

Hasonlóan nehéz a Sezary-szindróma szövettani értékelése. A lymphocyta atípia nem állandó lelet: 41 beteg 79 biopsziás anyagából a minták 2/3-a nem mutatott hisztológiailag diagnosztikus elváltozásokat, hasonlóan a periferiás vérben észlelt lelethez, ahol 56 betegből csak 28%-ban találtak nagy Sezary-sejtet (35, 43).

Ezért a hisztológiai vizsgálatot, különösen a bizonytalan esetekben, ki kell egészíteni immunhisztológiai és génátrendeződési vizsgálattal.

Immunfenotípus vizsgálata

A CTCL immunfenotípus alapján történő diagnózisa jól megalapozott (22, 33): a tumoros T-sejtek CD2, CD3, CD4, CD5, CD45 Ro expressziót mutatnak, CD45 RA negatívak. A betegségre a CD4+, gyakran abnormális fenotípusú sejtek jellegzetesek. A CD2, CD5 negativitás ritkább, a CD7 negativitás a leggyakoribb és a legkoraibb. A lefolyás során a fenotípus változhat. A CD4+/CD7– sejtpopuláció ugyanakkor nem jelenti mindig a domináns T-sejt-klónt, CD4+/CD7+ sejtek is kimutathatók a klonális populációban (16). Aberráns fenotípust (CD2, CD3, CD4 és/vagy CD5 negativitás) mutattak ki praemycoticus és plakk stádiumú MF esetek 50%-ában, tumoros stádiumban 100%-ban, pleomorph CTCL-ban 62%-ban (5). Pseudolymphoma esetekben nem észlelték a fenotípus változását.

Az esetek több mint 75%-ában észlelhető a CD4-sejtes dominancia: a CD4/CD8 arány nagyobb, mint 5. Ezzel szemben gyulladásos folyamatokban ez az arány alacsonyabb és a CD7 deletio nem jellegzetes (16).

Figyelembe kell venni, hogy a bőr gyulladásos, jóindulatú folyamatai hasonló aberráns T-sejt-markereket mutathatnak (29, 45), CD7 antigén deletio benignus folyamatokban, különösen MF-szerű gyógyszerreakcióban is észlelhető, bár kevésbé gyakran (16, 29, 38).

Az immunfenotípus meghatározása önmagában nem diagnosztikus értékű, egyéb vizsgálatokkal együttesen használandó. Az immunhisztokémiai diagnosztika használhatósága a korai, kevés sejtes infiltratummal járó esetekben a csekély mérvű sejtes beszűrődés miatt ugyanúgy korlátozott, mint a szövettani diagnosztika.

Génátrendeződési vizsgálattal kiegészítve a diagnosztikai érzékenység nő: atípusos cutan lymphocyta infiltratumok esetén (biztos CTCL, CTCL-re gyanús, átmeneti és gyulladásos esetekben) 91% diagnosztikus érzékenységet és 87% specificitást értek el a quantitativ immunfenotípus és a génátrendeződési vizsgálat együttes alkalmazásával (16).

Génátrendeződési vizsgálat

A monoklonális jelleg igazolására B-sejtes folyamatokban immunglobulin génátrendeződés, T-sejtes folyamatoknál T-sejt-receptor (TCR) génátrendeződés vizsgálat használatos. A klonalitás kimutatható citogenetikai vizsgálattal is, de diagnosztikai célra csak a génátrendeződés érzékenysége megfelelő. Az eljárás alapja, hogy a sejtfejlődés során az immunglobulin és a T-sejt-receptor génekben az egyes V, D és J szegmensek különböző módon összekapcsolódnak, biztosítva az antigénfelismeréshez szükséges variabilitást.

A T-sejt-receptor génátrendeződési vizsgálatra a béta-, majd a gamma-lánc vizsgálata terjedt el. Kezdetben Southern blot módszert használtak, majd a tízszer nagyobb érzékenység és a gyors eredmény miatt a PCR terjedt el. A PCR módszerhez a T-sejt-receptor (TCR) gamma-gén (TCRG) variábilis V-gamma I-IV. család primerei, valamint a J-gamma primere használatosak. A PCR-terméket nagysága szerint vagy gradiens (hő, kémiai) módszer alkalmazásával mutatják ki (a poliklonális háttérben jól elkülöníthető csík formájában jelentkeznek). Denaturáló gradiens gélelektroforezis (DGGE), konformációpolimorfizmus vizsgálat, heteroduplex analízis, nukleotidaszekvenálás, reverz transzkripció a használatos eljárások (6, 7, 19, 20, 25, 26, 41, 46, 49). A módszer többszörös lymphoid tumorok vizsgálatára, a terápia hatásának monitorozására, relapsusok kimutatására (11) is alkalmazható.

A PCR-vizsgálattal korai, kevés sejtet tartalmazó infiltratumok is diagnosztizálhatók, a kimutathatóság határa 0,1%–0,5%, szemben a Southern blot 1–5%-os érzékenységével (50). CTCL-ban, biopsiás mintákon az eljárás érzékenysége a különböző technikai megoldások szerint 53–90% között változik a betegség stádiumától függően (1, 4–6, 11, 27, 28, 30, 31, 35, 40, 44, 49). MF-ben a tumoros laesiók, az erythrodermás stádium, az infiltrált plakkok rendszerint pozitívak, míg a nem infiltrált, korai jelenségek 40%-ban negatívak (42). Ennek ellenére a korai stádiumú MF-ben jelent legnagyobb diagnosztikus segítséget.

Paraffinos metszetek vizsgálatára is alkalmas módszer (2, 8). *Tok és mtsai* (42) paraffinos szövettani metszetek vizsgálatával a korai, szövettanilag nem diagnosztizálható esetek 74%-ában igazolták a folyamat monoklonális jellegét, a betegség terjedésekor mindig ugyanazt a klónt mutatták ki (42).

A vizsgálattal mind a bőrből, mind a perifériás vérből kimutatható a monoklonális sejtpopuláció: ugyanazt a sejtpopulációt találták a bőrben, vérben és nyirokcsomóban olyan korai esetekben is, ahol a konvencionális morfológiai módszerekkel nem mutattak ki tumoros infiltratumot. Így bizonyítható a malignus sejtek korai extracutan disszeminációja. A betegség recidívájakor ugyanaz a populáció igazolható (3, 42, 47, 50).

A vizsgálati eredményből *prognosztikai következtetések* is levonhatók, alkalmas a stádium meghatározására.

A perifériás vérben T1-stádiumban 21%-ban, a T2-ben 35%-ban, T3-ban 58%-ban, T4-ben 71%-ban találtak monoklonális sejtszaporulatot (15), *Laetsch és mtsai* (23) Ia-IIb stádiumú betegek 35%-ában, III-IV. stádiumú betegek 75%-ában mutattak ki a perifériás vérben malignus klónt.

A staging megállapítására, monitorozásra a génátrendeződés és a CD4/CD7 fenotípus együttes vizsgálatát ajánlják (23).

Muche és mtsai (31) megkérdőjelezik a vizsgálat prognosztikai értékét, véleményük szerint a periférián kimutatható malignus klónok a vér és a bőr közötti, stádiumtól független lymphocyta recirculatiót tükrözik, és nem a stádiumfüggő tumormennyiséget. A génátrendeződési vizsgálat eredménye alapján lymphomás folyamatok patogenetikája, kialakulása, fejlődése, bizonyos betegségek értelmezése, klasszifikációja is lehetséges. A vizsgálat segítségével tisztázták néhány betegség – mint a lymphomatoid papulosis, regrediáló atípusos histiocytosis, granulomatosus laza bőr szindróma – patogenezisét. Ezek ma már a CTCL csoportba sorolt kórképek.

A vizsgálat eredményei igazolták, hogy a jóindulatú lefolyású, spontán gyógyuló lymphomatoid papulosis a CTCL csoportba tartozó betegség (14), és a lymphomatoid papulosishoz társuló második lymphoma (MF, CD30 + nagysejtes lymphoma) ugyanazt a klónt tartalmazza (50). Második lymphoproliferativ folyamat előfordulhat ugyanazon betegben: lymphomatoid papulosis esetek 10–20%-ában MF-t, Hodgkin-kórt, vagy nagysejtes lymphomát diagnosztiztáltak megelőzően, a későbbiekben, vagy egy időben (6). *Davis és mtsai* (10) ugyanazt a klónt mutatták ki egyazon betegnél jelentkező lymphomatoid papulosis, anaplasticus CTCL és MF esetében. MF betegek 10–20%-ában nagysejtes lymphomává „transzformálódás" fordul elő. *Wood és mtsai* (50) azonos TRC-gamma génátrendeződést mutattak ki 3 betegüknél, az eredeti és a később észlelt lymphoproliferativ tumorban. Nagyplakkos parapsoriasis esetek felében is igazolták a folyamat monoklonális eredetét (39).

A génátrendeződési vizsgálat specificitása

Bár a TCR génátrendeződés specifikus módszer, vannak adatok benignus bőrbetegségekben szenvedők vérében kimutatott klonális sejtpopulációról (4), és ugyanezt, bár ritkán, de 80 év feletti egészségesekben is kimutatták (34). Immunglobulin génátrendeződést, TCRB és TCRG klonális átrendeződést észleltek egészséges egyének vérében és gyulladásos bőrbetegségek (atópia, psoriasis, kontakt dermatitis) 6%-ában (13, 49). Pseudolymphomás esetekben mind poliklonális, mind monoklonális jelleg kimutatható (12). *Bakels és mtsai* (4) 11 pseudolymphoma esetben nem találtak klonális sejtszaporulatot és abnormális fenotípusú sejteket, míg CTCL-ban 88%-ban igazolták azt. *Brady és mtsai* (8) gyógyszer kiváltotta pseudolymphomás reakció esetén monoklonális sejtszaporulatot mutattak ki 14-ből 2 esetben, a többi eset poliklonális volt.

Míg CL-ban nagy gyakorisággal fordul elő domináns T-sejtes klón, addig a jóindulatú, gyulladásos bőrbetegségekben ritkán (20). Mindezek ellenére a monoklonalitás nem egyenlő a malignitással vagy malignitásra való hajlammal.

A lymphomás esetek kis százalékában negatív eredményhez jutunk a magas poliklonális DNS háttér miatt, vagy azért, mert a használatos primerek nem tartalmazzák az aktuális domináns klónt. Emellett nem hagyható figyelmen kívül az a tény sem, hogy CL-ban átrendezetlen TCR és immunglobulin gének is előfordulhatnak (48), a génátrendeződés hiánya tehát nem zárja ki a malignitást. A véleményalkotáshoz az összes körülmény, vizsgálati eredmény mérlegelése, értékelése szükséges.

IRODALOM: 1. *Algara, P., Soria, C., Martinez, P. és mtsai:* Value of PCR detection of TCR gamma gene rearrangement in the diagnosis of cutaneous lymphocytic infiltrates. Diagn. Mol. Pathol., 1994, *3*, 275-282. – 2. *Andersen, W. K., Li, N., Bhawan, J.:* Polymerase chain reaction – denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE)-based detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in paraffin-embedded cutaneous biopsies in cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases. J. Cutan. Pathol., 1999, *26*, 176-182. – 3. *Bachelez H., Bioul, L., Flagent., B. és mtsai:* Detection of clonal T-cell receptor g gene rearrangements with the use of the polymerase chain reaction in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Arch. Dermatol., 1995, *131*, 1027-1031. – 4. *Bakels, V., van Oostveen, J, Gordijn, R. és mtsai:* Diagnostic value of T-cell receptor beta gene rearrangement analysis of peripheral blood lymphocytes of patients with erythroderma. J. Invest. Dermatol., 1991, *97*, 782-786. – 5. *Bakels, V.,*

Oostveen, J. W., Putte, S. C. J. és mtsa: Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo T-cell lymphomas. Am. J. Pathol., 1997, *150,* 1941-1949. – 6. *Bottaro, M., Berti, E., Biondi, A. és mtsai:* Heteroduplex analysis of T-cell receptor g gene rearrangements for diagnosis and monitoring of cutaneous T-cell lymphomas. Blood, 1994, *83,* 3271-3278. – 7. *Bourguin, A., Tung, R., Galili, N. és mtsa:* Rapid, nonradioactive detection of clonal T-cell receptor gene rearrangements in lymphoid neoplasms. Proc. Natl. Acad. Sci., 1990, *87,* 8536-8540. – 8. *Brady, S. P., Magro, C. M., Diaz-Cano, S. J. és mtsa:* Analysis of clonality of atypical cutaneous lymphoid infiltrates associated with drug therapy by PCR/DGGE. Hum. Pathol., 1999, *30,* 130-136. – 9. *Burg, G., Zwingers, T., Staegemeier, E. és mtsai:* Interrater and intrarater variabilities in the evaluation of cutaneous lymphoma proliferative T-cell infiltrates. Dermatol. Clinic., 1994, *12,* 311-314. – 10. *Davis, T. H., Morton, C. C., Miller-Assman, R. és mtsai:* Hodgkins disease, lymphomatoid papulosis and cutaneous T-cell lymphoma derived from a common T-cell clone. N. Engl. J. Med., 1992, *326,* 1151122. – 11. *Delfau-Laure, M. H., Petrella, T., Lahet, C., és mtsai:* Value of clonality of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follow-up of patients with mycosis fungoides. J. Pathol., 1998, *184,* 185-190. – 12. *D'Incan, M., Souteyrand, P., Bigou, Y. J. és mtsai:* Hydantoin-induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic, and immunologic aspects of Sezary syndrome. Arch. Dermatol., 1992, *128,* 1371-1374. – 13. *Dippel, E., Assaf, C., Hummel, N. M. és mtsai:* Clonal T-cell receptor g-chain gene rearrangement by PCR-based Genescan analysis in advanced cutaneous T-cell lymphoma: A critical evaluation. J. Pathol., 1999, *188,* 146-154. – 14. *El-Azhary, R. A., Gibson, L. E., Kurtin, P. J.:* Lymphomatoid papulosis. J. Amer. Acad. Dermatol., 1994, *30,* 210-218. – 15. *Fraser-Andrews, E. A., Woolford, A. J., Russell-Jones, R. és mtsai:* Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. J. Invest. Dermatol., 2000, *114,* 117-121. – 16. *Fucich, L. E., Freeman, S. F., Boh, E. E. és mtsai:* Atypical cutaneous lymphocytic infiltrate and a role for quantitative immunohistochemistry and gene rearrangement studies. Intern. J. Dermatol., 1999, *38,* 749-756. – 17. *Glusac, E. J.:* Of cells and architecture: new approaches to old criteria in mycosis fungoides. J. Cutan. Pathol., 2001, *28,* 169-173. – 18. *Gordon, K. B., Guitart, J., Kuzel, T. és mtsai:* Pseudo-mycosis fungoides in a patient taking clonazepam and fluxetine. J. Amer. Acad. Dermatol., 1996, *34,* 304-306. – 19. *Greiner, T. C., Raffeld, M., Lutz, C. és mtsai:* Analysis of T cell receptor-g gene rearrangements by denaturing gradient gel electrophoresis of GC-clamped polymerase chain reaction products. Amer. J. Pathol., 1995, *164,* 46-55. – 20. *Guitart, J., Kaul, K.:* A new polymerase chain reaction based method for the detection of T-cell clonality in patients with possible cutaneous T cell lymphoma. Arch. Dermatol., 1999, *135,* 158-162. – 21. *Guitart, J., Kennedy, J., Ronan, S.:* Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. J. Cutan. Pathol., 2001, *28,* 174-183. – 22. *Knowles, D. M.:* Immunophenotypic and immunogenotypic approaches useful in distuinguishing benign and malignant lymphoid proliferations. Semin. Oncol., 1996, *20,* 583-610. – 23. *Laetsch, B., Haeffner, A. C., Döbbeling, V. és mtsai:* CD4+/CD7– T cell frequency and polymerase chain reaction-based clonality assay correlate with stage in cutaneous T cell lymphomas. J. Invest. Deramtol., 2000, *114,* 107-111. – 24. *Leboit, P. E.:* Variants of mycosis fungoides and related cutaneous T-cell lymphomas. Semin. Diag. Pathol., 1991, *8,* 73-81. – 25. *McCarthy, K. P., Sloane, J. P., Kabarowski, J. H. S. és mtsai:* A simplified method of detection of clonal rearrangements of the T-cell receptor gamma chain gene. Diagn. Mol. Pathol., 1992, *1,* 173-179. – 26. *Menke, M. A., Tiemann, M., Vagelsang, D. és mtsai:* Temperature gradient gel electrophoresis for analysis of a polymerase chain reaction-based diagnostic clonality assay in the early stages of cutaneous T-cell lymphoma. Electrophoresis, 1995, *16,* 733-738. – 27. *Meyer, J. C., Hassan, S., Dummer, R. és mtsai:* A realistic approach to the sensitivity of PCR-DGGE and its application as a sensitive tool for the detection of clonality in cutaneous T-cell proliferation. Exp. Dermatol., 1997, *6,* 122-127. – 28. *Mielek, V., Staib, G., Boehncke, W. H.:* Clonal disease in early cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol. Clin.,1994, *12,* 351-360. – 29. *Moll, M., Reinhold, U., Kukel, S.:* CD7 negative helper T-cells accumulate in inflammatory skin lesions. J. Invest. Dermatol., 1994, *102,* 328-332. – 30. *Muche, J. M., Lukowsky, A., Asadullah, K. és mtsai:* Demonstration of frequent occurence of clonal T-cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Blood, 1997, *90,* 1636-1642. – 31. *Muche, J. M., Lukowsky, A., Ahnhudt, C. és mtsai:* Peripheral blood T-cell clonality in mycosis fungoides-an independent prognostic marker? J. Invest. Dermatol., 2000, *115,* 504-505. – 32. *Olerud, J. E., Kulin, P. A., Chew, D. E. és mtsai:* Cutaneous T-cell lymphoma: evaluation of pretreatment skin biopsy specimens by a panel of pathologists. Arch. Dermatol., 1992, *128,* 501-507. – 33. *Picker, L. J., Weiss, L. M., Medeiros, L. J. és mtsai:* Immunophenotypic criteria for the diagnosis of non-Hodgkins lymphoma. Am. J. Pathol., 1987, *128,* 181-201. – 34. *Posnett, D. N., Sinha, R., Kabak, S. és mtsa:* Clonal populations of T-cells in normal elderly humans: the T-cell equivalent to „benign monoclonal gammopathy". J. Exp. Med., 1994, 179, 609-618. – 35. *Russell-Jones, R., Whittaker, S.:* T-cell receptor gene analysis in the diagnosis of Sezary syndrome. J. Amer. Acad. Dermatol., 1999, *41,* 254-259. – 36. *Santucci, M., Burg, G., Feller, A. C.:* Interrater and intrarater reliability of histologic criteria in early cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol. Clin., 1994, *12,* 323-332. – 37. *Slater, D. N.:* Cutaneous lymphoproliferative disorders: an assessment of recent investigative techniques. Brit. J. Dermatol., 1991, *124,* 309-323. – 38. *Smoller, B. R., Bishop, K., Glusac, E. és mtsai:* Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. Am. J. Surg. Pathol., 1995, *19,* 1423-1430. – 39. *Staib, G., Sterry, W.:* Use of polymerase chain reaction in the detection of clones in lymphoproliferativ diseases of the skin. Recent Results Cancer Res., 1995, *139,* 239-247. – 40. *Sterry, W., Staib, G.:* Moderne molekularbiologische Diagnostik kutaner maligner Lymphome. Hautarzt, 1995, *46,* 4-9. – 41. *Theodorou, I., Delfan-Larue, M. H, Bigorgne, C. és mtsa:* Cutaneous T-cell infiltrates: analysis of T-cell receptor gamma gene rearrangement by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis. Blood, 1995, *86,* 305-310. – 42. *Tok, J., Szabolcs, M. J., Silvers, D. N. és mtsai:* Detection of clonal T-cell receptor g chain gene reattangements by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE) in archival specimens from patients with early cutaneous T-cell lymphoma: Correlation of histologic findings with PCR/DGGE. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, *38,* 453-460. – 43. *Trotter, M. J., Whittaker, S. J., Orchard, G. E. és mtsa:* Cutaneous histopathology of Sezary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. J. Cutan. Pathol., 1997, *24,* 286-291. – 44. *Veelken, H., Wood, G. S., Sklar, J.:* Molecular staging of cutaneous T-cell lymphoma: evidence for systemic involvement in early disease. J. Invest. Dermatol., 1995, *104,* 889-894. – 45. *Verga, M., Bravermann, I. M.:* The use of immunohistologic analysis in differentiating cutaneous T-cell lymphoma from psoriasis and dermatitis. Arch. Dermatol., 1991, *127,* 1503-1510. – 46. *Volkenandt, M., Wienecke, R., Koch, O. M. és mtsai:* Conformational polymorphisms of cRNA of T-cell receptor genes as a clone-specific molecular marker for cutaneous lymphoma. J. Invest. Dermatol., 1993, *101,* 514-516. – 47. *Weiss, L. M., Hu, E., Wood, G. S. és mtsai:* Clonal rearrangement of T-cell receptor genes in mycosis fungoides and dermatopathic lymphadenopathy. N. Engl. J. Med., 1985, *313,* 539-544. – 48. *Weiss, L. M., Picker, L. J., Grogan, T. M. és mtsai:* Absence of clonal beta and gamma T-cell receptor gene rearrengements in a subset of peripheral T-cell lymphoma. Am. J. Pathol., 1988, *130,* 436-442. – 49. *Wood, G. S., Tung, R. M., Haeffner, A. C. és mtsai:* Detection of clonal T-cell receptor γ gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis. J. Invest. Dermatol., 1994, *103,* 34-41. – 50. *Wood, G. S., Crooks, C. F., Uluer, A. Z.:* Lymphomatoid papulosis and associated cutaneous lymphoproliferative disorders exhibit a common clonal origin. J. Invest. Dermatol., 1995, *105,* 51-55.

(Marschalkó Márta dr., *Budapest,* Mária u. 41. 1085)

„Bizony cseppet sem könnyű a másokon uralkodás tudománya, amikor az önuralom is annyi gondot s bajt okoz."

Montaigne

Az anatómiai nyelv a XX. században

Az orvosi nyelv döntő elemeit az anatómiai struktúrák elnevezései adják. Történelmileg az ókori görög, latin, arab, héber szakszavak a postvesaliusi korszakban, az évszázadok során olyan mértékben felszaporodtak, hogy áttekinthetetlenné válva, a szakirodalomban káoszt okoztak. Elkerülhetetlen volt tehát, hogy az anatómiai nómenklatúrát a több mint 30 000 használatban levő szakkifejezés tengeréből gondos válogatással egy nemzetközileg elfogadható nevezéktanná formálják. Ezt a feladatot vállalta 105 évvel ezelőtt a Német Anatómiai Társaság, melyben – a teljesség kedvéért említve – a listát aláírók között egyetlen magyarországi személy is szerepel: „E. Krompecker, Budapest" bejegyzéssel.

Helyileg az első modern, rendszerezett anatómiai nomenklatúra lista elfogadása Baselben történt 1895-ben. Ez a BNA. Fő megalkotója az idősebb Wilhelm His. A BNA 5000 szakszót tartalmaz. Jelentősége, hogy megszünteti azt a káoszt, mely az egyre bővülő anatómiai szókincs terén a XIX. sz. végéig kialakult, azaz nem új terminológiát teremt, hanem szelekciót hajt végre a legalkalmasabb terminusok kiválasztásával.

Az anatómiai nómenklatúra megalkotója – egyben Vesalius tanítómestere – Jakobus Sylvius a XVI. sz.-ban csaknem valamennyi izom és ér nevét megadta, melyeket azután tanítványa, Andreas Vesalius munkájában felhasználva, azt – csak az osteologiában – 700 névvel toldotta meg.

A XIX. sz.-ban Jacob Henle tett értékes adatokat a nevezéktanhoz. A median síkhoz képest az externus-internus irányjelölés helyett a lateralis-medialist ajánlotta, és feleslegesnek mondta ki a parasagittalis jelölést, tekintve, hogy a median síkon túl minden metszés egyszerűen csak sagittalis.

Joseph Hyrtl Onomatologia Anatomica (1880) c. munkájában 421 anatómiai fogalom nyelvi értelmezését adja.

A XIX. sz. végi káoszra jellemző, hogy a szinonímák hatalmas mértékben duzzadtak fel, például az epiphisisre 50 szinoníma volt fellelhető. A leíró anatómiai tankönyvek szerzői közel 30 000 szakszóval dolgoztak.

A BNA fő jellemzője, hogy konzervatív, minimális mennyiségű új fogalmat hoz be a listába, valójában a régi nevek gondos szelekcióját tartalmazza. A listában a szakszavak nem kis hányada ókori, középkori eredetű. Így az ókorból Hippokratésztől ered például az acromion, bronchus, peritoneum, Aristotelésztől az aorta, diaphragma, pancreas elnevezés. A középkorból Celsustól a cartilago, patella, sutura, Galenustól a hypophysis, pylorus, tarsus stb. A BNA-t tehát új terminológiának nevezni teljesen indokolatlan.

Minden lista már összeállításakor magában hordozza a revízió szükségességét, ahogy His 1895-ben is fogalmazott: „das Fortschreiten der Wissenschaft selber eine stetige Weiterentwicklung der anatomischen Sprache verlangt". A következetlenségekre a BNA-ban csak egyetlen példa a processus vermiformis felvétele akkor, amikor a listában az őt ellátó artéria az arteria appendicularis.

Ha a XX. századot – többek között – a nacionalizmus eszméjének dominálásával jellemezzük, ez a tudomány területére – jelen esetben leszűkítve az anatómiai nyelv területére is – messzemenően érvényes. Minthogy a BNA döntően a Német Anatómiai Társaság égisze alatt készült, sem a franciák, sem az angolok nem akceptálták, hanem egy általuk készítendő revíziót javasoltak, mely 1933-ban, mint Birmingham Revisio jelent meg. E háromhasábos lista az elfogadott BNA terminusokat, a változtatott latin terminusokat és valamennyinek a megfelelő angol szakszavát tartalmazza. Néhány példa a Revisióból: a. maxillaris ext. helyett a. facialis, gl. submaxillaris helyett gl. submandibularis, extremitas helyett membrum stb. E változtatások a későbbi listákban polgárjogot is nyertek.

Közben a Német Anatómiai Társaság a japánokkal együtt radikális változásokat készít elő és Jénában megszületik 1935-ben a jénai anatómiai nómenklatúra, a JNA. Legdöntőbbek az orthostaticus helyzet elvetéséből adódó irányjelölés-változások: superior-inferior helyett cranialis-caudalis, felső, alsó végtag helyett extremitas thoracica, pelvica; ugyanitt lateralis-medialis helyett radialis-ulnaris, ill. tibialis-fibularis. A közel 1300 módosításból csak 300 nyert elfogadást az angolok részéről, maguk a németek is elégedetlenek voltak, így a JNA nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket és új átdolgozást igényelt. Erre azonban a második világháború miatt 20 évet várni kellett.

Az új változatot a BNA alapján az 1950-ben Oxfordban megalakult IANC készítette elő, mely 1955-ben Párizsban nyert elfogadást. Ez a PNA, vagy később csak NA.

Legfontosabb az iránymegjelölésekben a BNA-hoz való visszatérés, azaz az álló pozícióban való helyzetmeghatározás és a szakszavak esetében is a BNA-hoz való igazodás. Ez azért is érthető, mert az elnevezések zöme nemhogy 100 év alatt nem változott, de például a 12 agyideg ma is úgy szerepel, ahogy azokat 1778-ban Soemmering klasszifikálta, még akkor is, ha a 8. mint n. acusticus n. statoacusticussá, utóbb n. vestibulocochlearissá jelöltetett.

A PNA a következő 30 évben számos módosítással egészült ki, gyakorlatilag minden ötödik évben, a nemzetközi anatómiai kongresszusok kapcsán (New York, 1960.; Wiesbaden, 1965.; Leningrád, 1970.; Tokio, 1975.; Moszkva, 1980.; London, 1985.) újabb és újabb változtatásokat fogadtak el.

A Nemzetközi Anatómiai Nómenklatúra Bizottság (IANC) 1950–1991 között

Az anatómiai nómenklatúra formálására 1950-ben az Oxfordban megtartott V. Nemzetközi Anatómiai Kongresszuson életre hívott Nemzetközi Anatómiai Nómenklatúra Bizottság, az IANC kapott megbízást. E bizottság 13 tagú vezetőségével és később kialakított 8 albizottságával reprezentálta a világ valamennyi anatómiai társaságát, és feladata volt az anatómiai terminológia állandó gondozása.

E tanulmány szerzője, mint a vezetőségnek 1973-tól a Bizottság feloszlásáig, 1991-ig, egyetlen közép-kelet-európai képviselője, felelősen mondhatja hogy a bizottság – nevesítve a vezetőt, Roger Warwick professzort, London, Guy's Hospital – számos hasznos változtatást hajtott végre, melynek nyomán a lista, mint Nomina Anatomica, hat kiadásban látott napvilágot.

Ugyanakkor meg kell állapítani, hogy az egymást követő kiadásokban több értelmetlen, következetlen változás lépett életbe, mely csak zavarokhoz vezetett, például 1966: aorta ascendens, 1977: pars ascendens aortae; 1966: cavum nasi, 1977: cavitas nasi; 1977: meatus nasi superior, 1983: meatus nasalis superior; diphtongusok megszüntetése-visszaállítása: esophagus-oesophagus; cecalis-caecalis. Az egyszerűsítés jegyében megszüntetett prepozícióegyeztetés, például: r. anastomoticus cum nervus facialis, ellene szólt a latin nyelv legelemibb nyelvtani szabályainak.

Itt jegyezhetjük meg, hogy a birtokos esetnek melléknévi formával való felváltása, azaz nasus-nasi helyett nasalis elfogadtatása az angol terminológiához való közelítést célozza. Mindenesetre fenti példák: nasi, vagy nasalis, cavum, vagy cavitas a vernacularis nevezéktant nem érinti, mert az angol: nasal caviti, vagy a magyar: orrüreg az angol: superior nasal meatus, vagy a magyar: felső orrjárat a nemzeti szaknyelvben változatlan.

Warwick professzor halálával az IANC feloszlott, és helyét a Federatív Committee on Anatomical Terminology (FCAT) vette át. Az új nemzetközi nómenklatúra bizottságot az International Federation of Assotiations of Anatomists (IFAA) állította össze, mely 16 országból származó 20 tagból áll, és 1991-től látja el a nómenklatúra gondozását. A bizottság vezetője az angol Jan Withmore, aki 1996-ban mint intézetvezető visszavonult, és most csak részidőben tanít a Stanford Egyetemen.

Az anatómiai nómenklatúra mai helyzete

Az elmúlt évekig az 1989-ben VI. kiadásban megjelent Nomina Anatomica adta meg az anatómiai nómenklatúra hivatalos irányvonalát. Ezt váltotta fel az IFAA által 1999-ben jóváhagyott ún. Terminologia Anatomica, mely most könyv és CD-ROM formátumban is megjelent, és így ez ma a nemzetközileg érvényes anatómiai szakszógyűjtemény.

Fő szempontjai: elsősorban a terminológia nemzetközi szintű uniformizálása, valamint demokratizálása. Utóbbi messzemenő alkalmazkodást jelent a klinikai, valamint az orvos- és biológiakutatói igényekhez. A szakszavak száma jelentősen növekedett. Jelenleg több, mint 7500. Jóllehet számos hibás és félrevezető elnevezést töröltek, de számos klinikai anatómiai és neuroanatómiai szakszó került felvételre.

Az elnevezések újragondolását alábbi néhány példa is mutatja: nem iliocecalis billentyű, hanem ilealis szájadék, nem prostata-mirigy, csak prostata és ennek szubdivíziói a klinikum igényéhez alkalmazkodva; új neuroanatómiai szakszavak – a klinikai neurológia alapján például az individuális raphe-, a diencephalicus magok, a hypothalamospinalis rostok, az anterolateralis systema – felvétele a hivatalos listába. Minden latin terminusnak kódszáma van, és egyben szerepel a listában a megfelelő angol fogalom. Ennek alapján ma már rendelkezünk egy hivatalos angol Terminologia Anatomicával is: ez az IAT (International Anatomical Terminology).

A szakszavak összeállítása, miként az elmúlt 100 év során valamennyi lista összeállítása, szervrendszerek, ill. szervek szerint történik. Új az 1999-es listában, hogy ismét szerepelnek a jól ismert eponymák, segítséget adva a régebbi irodalomban való eligazodáshoz. E helyen jegyezhetjük meg, hogy a klinikusok ma is szívesen használnak közleményeikben szerzői névvel jelölt anatómiai fogalmakat, és ha az anatómia valóban helyet akar adni a klinikusok igényének, akkor a szakszavak listájából az eponymák nem hiányozhatnak. Ugyancsak hasznos az új kiadásban az a latin és angol alfabetikus index, melynek segítségével a szakszavak és azok kódszáma azonnal megtalálhatók.

Néhány gondolat az eponymákról

Az eponymákat az IANC elvetette olyan indoklással, hogy a szerző megjelölése sok esetben inkorrekt, országról országra változó, egyes eponymák kevésbé jelentős szerzők nevét őrzik, ugyanakkor például Vesalius csak jelentéktelen terminusban szerepel (for. innominatum Vesalii). Más megfogalmazásban a históriai érték esetenként csekély, ugyanakkor memóriaterhelő. Valóban vannak esetek, melyekben az első leírás időmeghatározása nehéz, például: Poupart 1705-ben – úgy tűnik – elsőként ír a lig. inguinaleról, de azt már 1584-ben Fallopius is említi. A diáknak pedig kétszeres névmennyiséget kell memorizálnia, azaz Fallop-, vagy Poupart-szalag és lig. inguinale. Az eponymák ellenzői szerint a latin terminus technicus információtartalma a struktúra megjelöléséhez több, mint a szerzői név, például: aqueductus cerebri kontra aqueductus Sylvii, canalis n. facialis kontra canalis Fallopii.

Ugyanakkor az anatómiai eponymák mellett szól, hogy az orvosi nyelv tele van szerzői nevekkel. Be-

tegségek, szindrómák a legtöbb esetben csak leírójuk alapján használatosak. A klinikus preferálja az anatómiai szerzői neveket, a több tagú latin terminus technicusok ellenében. Meggyőződésem, hogy az anatómia oktatása során a diák a szerzői neveket – minthogy a latinban és a görögben nem járatos – könnyebben és hosszabb távra képes memorizálni. Az sem elhanyagolható szempont, hogy orvostörténelmileg néhány nagy alkotó személyiség neve fennmarad a jövő generációjának emlékezetében. A szerzői neveket illetően a BNA több eponymát tartalmaz. E tanulmány szerzője 1960-ban német nyelvű anatómiai szótárában 400 szerzőtől 652 eponymát ír le, Dobson 1962-ben 700 eponymát sorol fel, hasonló mennyiséget tartalmaz a spanyol Rodriguez Rivero munkája.

Úgy tűnik, hogy a szerzői nevek mellett szóló érvek reálisak voltak, mert 1999-ben 290 eponyma ismét polgárjogot nyert a hivatalos listában a megfelelő latin terminus technicus megjelölésével párhuzamban. Világos, hogy például Bartholin-mirigy, Bechterew-mag mindig kihagyhatatlan része lesz az anatómiai nevezéktannak.

Az anatómiai nómenklatúrával való állandó foglalkozást motiváló tényezők

1. Bizonyos anatómiai struktúrák csak újabban kerültek, ill. kerülnek megismerésre, ill. részleteiben feltárásra. Ennek magyarázata: a technikai fejlődés, elsősorban a képalkotó eljárások, melyek használatával a klinikus szoros kapcsolatba jut az anatómussal és ez egy mindkét oldal által érthető közös nyelvhez kell, hogy vezessen. Az új klinikai vizsgálómódszerek nyomán (ultrahang, CT, MR, endoszkóp) például a fasciák háromdimenziós értelmezésével nyer felvételt a TA-ba a cavum leptomeningicum a cavum subarachnoidale mellett, a bulbus duodeni mellé az ampulla duodeni, duodenal cap; az ampulla hepatopancreaticához az ampulla hepatobiliaris; a máj és a tüdő infrastrukturális elemzésével a segmentumok nevezéklistája.

2. A morfológiai metodikák fejlődése, mely révén a morfológus újabb és újabb ismeretek birtokába jut.

3. Nem utolsósorban a klinikai medicina fejlődése, például a klinikai neurológiában bizonyos szubdivíziók és azok elnevezéseinek jelentőssé válása.

A nómenklatúrával való foglalkozást indokolja az a tény is, hogy a nevezéktan az egyetemes nyelvtudomány része, mely történelmileg ugyancsak hatalmas fejlődést mutat. Feladataink vannak az etimológia terén, az új szakszavak képzésében, azok magyar megfelelőinek megalkotásában. Nap mint nap születnek új, döntően angol szakkifejezések a morfológia területén, melyeknek hiányzik a magyar megfelelője. Mondhatnánk általánosságban azt is, hogy használjuk a magyar nyelvben az angol terminológiát, majd csak meghonosodik, például turn over, feed back, de azért én hiszem, hogy a magyar szókincs gazdagságából meríthető olyan adekvát meghatározás, mely az idegent tökéletesen helyettesíteni képes.

Az egységes nómenklatúra jövőjéről

A nemzetközi kommunikációs lehetőségek, a globalizáció trendje egységes terminológiát kíván. Például egy beteg számára akár katasztrofális is lehet, ha más országba kerülve állapotát más terminológiával jelölik. Anatómiai példával Braziliában a cubitus az ulnát és nem az elülső könyökízületi tájékot jelenti.

Ma a hivatalos nevezéklista latin és feltehetően az is marad, mert 1. már nem változó, „ halott" nyelv, 2. egyik nemzetnek sem nyelve, 3. globális érvényű, nem szekuláris. Ugyanakkor minden nemzet joga, sőt kötelessége, hogy elsősorban az oktatásban a nómenklatúrát vernacularisan is megjelenítse, és ezeket szakcikkekben, absztraktokban is használhassa, megvetve alapját egy ún. lingua francanak, egy nemzeti szaknyelvnek. Itt jegyzem meg, hogy sajnálatosan a jelen fiatalabb és a jövő orvosgenerációja már csak minimális latin és még kevesebb görög alapismerettel rendelkezik.

Egyik feladat tehát, hogy az angol IAT-hez, vagy a francia „nomenclature anatomique francaise"-hez hasonlóan készüljön egy „magyar anatómiai nevezéklista". A másik nagy feladat a klinikai igényeknek való megfelelés, melynek eredményeként az anatómiai nómenklatúra a medicina valamennyi ágának hivatalosan elfogadott szakszókincsévé válik.

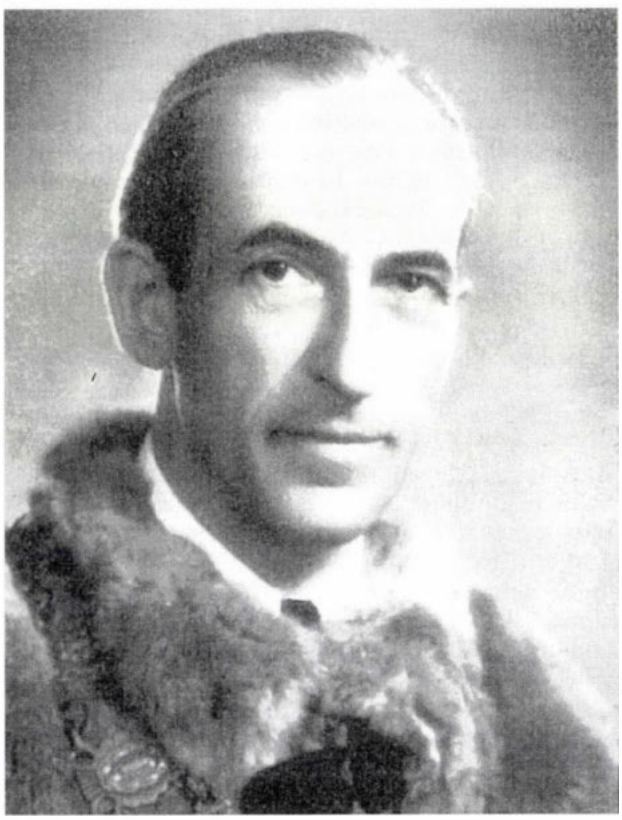
Jelenleg folynak a nyomdai munkálatai a tanulmány szerzője által összeállított Négynyelvű Anatómiai Szótárnak, mely a hivatalos latin szakszavak angol, német és magyar megfelelőit tartalmazza, továbbá 292 latin megfelelővel elfogadott eponyma, valamint 69 olyan eponyma három nyelvű értelmezését, melyek a szakirodalomban, a klinikumban használatosak, de még nem nyertek felvételt a nemzetközi listába. A Négynyelvű Anatómiai Szótár segítséget kíván adni mind a tudományos munkában, mind az idegen nyelvű oktatásban.

IRODALOM: 1. *Donáth, T.:* Erläuterndes Anatomisches Wörterbuch. Verlag Terra-Medicina, Budapest, 1960, 538 old. – 2. *Donáth T.:* A magyar anatómiai nevezéktan eredete. Orv. Hetil., 1979, *120,* 348-350. – 3. *Donáth T.:* Az anatómiai terminológia mai állása. Orv. Hetil., 1985, *126,* 405-407. – 4. *Drukker, J.:* Terminologia Anatomica, the new reference for anatomical nomenclature. Eur. J. Morph., 2000, *38,* 279-280. – 5. *His, W.:* Die anatomische Nomenclatur. Nomina anatomica. Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. Suppl.-Band, 1895, 1-183. – 6. Nomina Anatomica. Sixth Edition. Chuchill Livingstone, London-New York, 1989, 220 old. – 7. *O'Rahilly, R.:* Anatomical terminology, then and now. Acta Anat., 1989, *134,* 291-300. – 8. *Sneiderman, C. A., Rindflesh, T. C., Bean, C. A.:* Identification of anatomical terminology in medical text. Proceedings/AMIA annual symposium, 1998, 428-432. – 9. *Staubesand, J., Steel, F.:* A note on degenerative changes in anatomical terminology. Acta Anat., 1988, *133,* 265-268. – 10. Terminologia Anatomica. Thieme Verlag, Stuttgart-New York. 1998, 292. old. – 11. *Warwick, R.:* The future of Nomina anatomica: a personal view. Anat. Rec., 1978, *190,* 1-3. – 12. *Whitmore, I.:* Terminologia Anatomica: new terminology for the new anatomist. Anat. Rec., 1999, *257,* 50-53.

Donáth Tibor dr.

Borsos-Nachtnébel Ödön professzor emlékezete

Fél évszázada, 1951. december 22-én az Egyesült Államokban, Omahaban, Nebraskaban hunyt el Borsos-Nachtnébel Ödön dr. orvos, patológus, volt debreceni professzor, a 20. század első felének egyik jelentős magyar orvos személyisége, akinek életébe talán jobban beleszólt a történelem (mint másokéba, a század átlagos polgárának munkásságába), aki a II. világháború során külföldre került és azóta szinte semmit nem tudtunk róla, még azt sem, hogy hol és mikor hunyt el. Életrajz, méltatás nem jelent meg róla.



1. ábra: Borsos-Nachtnébel Ödön professzor

Patológus barátaim – ismerve érdeklődésemet az orvostörténelem iránt – mindig bíztattak, hogy írjam meg életrajzát, de nem rendelkeztem elég adattal. Erre mostanáig – az ezredfordulóig – kellett várni, amikor a Magyar Könyvklub nagy millenniumi vállalkozásba kezdett, a 6 kötetes Új Magyar Életrajzi Lexikon (ÚMÉL) kiadásába, és ennek munkatársaként a szócikklistámon szerepelt Borsos-Nachtnébel Ödön is. Ez további ösztönzést adott az életrajzi adatok kutatásában, ami végül is eredménnyel járt.

A debreceni orvosegyetem – ahol utoljára itthon működött – professzorainak életrajzát tárgyaló 1998. évi kiadvány is csak röviden, alig húsz sorban közli életrajzát, például csak a születési évet tüntetik fel, és közlik, hogy sajnos fénykép nem állt rendelkezésre. 2000-ben sikerült levélben elérni Borsos-Nachtnébel Ödön professzor fiát, az Egyesült Államokban Tibor Borsos, Sc. D. scientist emeritus, NCI, biomedical consultant-ot, aki – konzultálva dr. Bela Borsos bátyjával – készséggel közölt adatokat a háború utáni időkről is.

Nachtnébel Ödön (névváltoztatására 1934-ben került sor, attól fogva viselte a Borsos-Nachtnébel kettős nevet) 1894. január 5-én Aradon született. Édesapja – ugyanezt a nevet viselte – Arad város utolsó magyar főmérnöke volt. 1899 és 1911 között Aradon végezte elemi iskoláit és a reálgimnáziumot. Orvos akart lenni, ezért latint és görögöt külön tanult, és kitűnően megtanult németül, franciául és angolul is. 1911 és 1919 között a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Karán volt medikus, de tanulmányait 42 hónapi frontszolgálat szakította meg, mint orvos tiszt szolgált az I. világháborúban. Orvosi diplomáját 1919-ben kitüntetéssel nyerte el. Még ez évben a Patológiai Intézet tagja lett.

1919-ben feleségül vette Borsos Annát, házasságukból 3 gyermek született: Anna (1920), Béla (1923) és Tibor (1927).

1923-ban tanársegédnek, 5 évvel később intézeti adjuktusnak nevezték ki, magántanári oklevelét 1930-ban kapta meg. Közben 1926-ban Berlinben és 1929-ben Párizsban és Marseille-ben dolgozott, kutatott. 1931/32-ben – mint Rockefeller Fellow – New Yorkban (Rochester) kutatott G. H. Whipple mellett, aki később Nobel-díjat kapott. Amikor Buday Kálmán professzor 1933-ban nyugalomba vonult, Borsos-Nachtnébel magántanár vette át az intézet vezetését. Ugyanakkor a Szent János Kórház patológus főorvosa is lett. Megelőzően 1926-1934 között a Vörös-Kereszt Egylet Erzsébet Kórház kórboncnok főorvosa és 1934-36-ban az Újpesti Kórház prosector főorvosa is volt.

1936-ban kinevezték a debreceni Tisza István Tudományegyetem Kórbonctani Intézetébe, mint ny. rk. tanárt, majd 1939-ben ny. r. tanár lett. 1943–44-ben az orvosi fakultás dékánja is volt *(1. ábra)*. 1944 őszén a front elől Budapestre menekült.

Az orvosi kar és az orvostanhallgatók csoportjával Németországba, Halle an der Saale-ba vitték családjával együtt. A háború vége után Göttingenbe ment, ahol 1947-ben átvette a törvényszéki intézet (Gerichtsmedizinische Institut) vezetését. Ugyanakkor a francia kormány megbízásából a Németországba elhurcolt és elesett francia hadifoglyok és a koncentrációs táborok halottainak exhumálásával és az elhunytak azonosításával foglalkozott. Ezen munkásságáért a francia kormány dicsérő elismerését nyerte el.

1949-ben családjával kivándorolt az Egyesült Államokba és a nyugati részen telepedett le. Először a portlandi (Oregon állam) orvosi egyetemen végzett kutató munkát (research associate, University of Portland, School of Medicine, Portland, Oregon), majd 1950-ben az Államok közepére költözve az omahai (Nebraska állam) Creighton Egyetem Kór-

bonctani Intézetébe hívták meg (assistant professor of pathology, Creighton University, School of Medicine, Omaha, Nebraska). Itt hunyt el 57 éves korában.

Tudományos téren – még itthon – foglalkozott az anaemiák patológiájával, az 1933. évi II. Nagygyűlésen referátumot tartott erről; kísérleti munkát is végzett, amiről tanúskodik az 1934. évi III. Nagygyűlésen „A vérszegény kutyák vörös vérsejtjeinek volumen-változásairól májetetés után" c. előadása. 1939-ben a szegedi VIII. Nagygyűlésen „A hyperostosis frontalis internáról" értekezett. Az egyes daganatok hisztogenezise, a vérképzőszervek működése, a nagy röntgendózisok erre kifejtett hatása, a központi idegrendszer kóros elváltozásai, a vese kórtana és a trópusi malária tartoztak még érdeklődési körébe. Foglalkozott továbbá a periarteritis nodosa pathologiájával, az újszülöttek lép és tüdő pathologiájával, a rák aetiologiájával és megelőzésével. Mintegy 40 közleménye jelent meg magyarul, németül és angolul.

Utolsó közleménye: Howard L. Richardson and Edmund Borsos-Nachtnebel: Study of liver tumor development and histologic changes in other organs in rats fed azo dye 3'methyl-4-dimethylaminoazobenzene, Cancer Research, 1951, *11*, 398-403.

1932-ben Budapesten alakult meg a Magyar Patológusok Társasága (MPT) Buday Kálmán professzor intézetében, ahol Borsos-Nachtnébel már akkor magántanár, adjunktus volt. 1932–1943 között a MPT évenként tartott nagygyűlést, amelyek anyagát könyvek formájában évenként – összesen 12 kötetben – kiadták. Ezek a kötetek ma már könyvritkaságok; egy teljes sorozatot Juhász Jenő professzor (korábban Radnai Béla főorvostól – Főv. István Kórház – kapta) halála előtt dr. Antall Józsefnek, a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár igazgatójának ajándékozott, így most megfelelő helyen van a Török utcai Orvostörténeti Könyvtárban. Ezen kötetek borítólapján, a 30-as évek kötetein olvasható, hogy Borsos-Nachtnébel Ödön, mint titkár jegyezte ezeket. Később alelnök lett a MPT-ában. A Deutsche Pathologische Gesellschaft-nak is tagja volt.

Fél évszázad telt el Borsos-Nachtnébel Ödön professzor halála óta. Munkássága részletes feldolgozása még a következő évek feladata, különösen az Amerikában töltött időszaké. Azt azonban megállapíthatjuk, hogy itthon jelentős és meghatározó tudományos, valamint szervezőmunkát végzett a magyar patológiában. Életébe beleszólt a II. világháború, és külföldön, Németországban és az Egyesült Államokban talán már nem tudott igazán kibontakozni, ebben bizonyára közrejátszott az a tény is, hogy viszonylag fiatalon elhunyt. Vagy talán még a portlandi és omahai intézetek archivumai értékes munkáit őrzik.

Emlékét itthon is őrizzük !

Köszönetnyilvánítás: Tibor Borsos, Sc.D. scientist emeritus megtalálásában a következő személyeknek tartozom köszönettel: Keve Ildikó, U.S. Embassy Public Affairs Section, Budapest, Szabadság tér; Stephen Oroszlan professzor, Frederick MD, USA. és dr. Szende Béla professzor, Budapest.

IRODALOM: 1. A magyar Patológusok Társasága Nagygyűlésének Munkálatai, 1932-1943. 12 kötet. – 2. *Bot Gy. és Kapusz N.:* Nyolcvanéves a debreceni orvosképzés, Intézetek és klinikák története, professzorainak életrajza, 1918-1998. Universitas Scientiarium Medicarum Debreceniensis, Debrecen, 1998. – 3. Tibor Borsos professor emeritus levelei: 2000. szept.18. és 19., december 28., 2001. május 9. és 28.

Honti József dr.

Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 2001. november 11-i (142. évfolyam, *45.* szám) Supplementuma *Ésik Olga dr.* szerkesztésében jelent meg **„Irányelvek a pajzsmirigyrákok kivizsgálása, kezelése, követése, során"** címmel. A szerkesztés során a 2522. oldalon található 5/a. táblázatba, sajnálatos módon, értelemzavaró hiba került. A papillaris carcinoma prognosztikai rendszerét összefoglaló táblázat helyesen:

A hibáért olvasóink elnézését kérjük.

Szerkesztőség

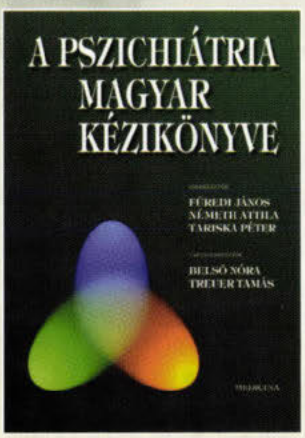
5/a. táblázat: A papillaris carcinoma prognosztikai rendszerének (MACIS, Mayo Klinika) pontértékei

Prognosztikai változó	Pontérték
Távoli áttét (Metastasis)	0 (M0) 3 (M1)
Életkor (Age)	3,1 (< 40 éves életkor esetén) életkor × 0,08 (≥ 40 éves életkor esetén)
A sebészi beavatkozás teljessége (Completeness)	0 (komplett resectio) 1 (inkomplett resectio)
A pajzsmirigytokon való tumoráttörés (Infiltration)	0 (pT1-2-3) 1 (pT4)
A primaer tumor nagysága (Size)	a daganat maximális nagysága cm-ben × 0,3

Összesített pontérték	Kockázati csoport	20 éves daganatspecifikus túlélési valószínűség (%)
< 6	alacsony	99
6–6,99	átmeneti	89
7–7,99	átmeneti	56
> 8	magas	24

Forrás: *Hay és mtsai,* Surgery, 1993, *114,* 1050–1058.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



A pszichiátria magyar kézikönyve
Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter
Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyvet a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A könyv második, átdolgozott kiadása nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

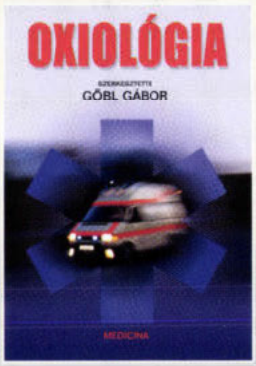
Formátum: 200 x 282 mm *Terjedelem:* 974 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft



Dienes Zsolt:
Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

A szerző belgyógyász-oxiológus, több évtizedes mentőorvosi és mentőkórházi gyakorlattal. Könyvében a sürgősségi kardiológiai diagnosztikát és ellátást a helyszíntől a sürgősségi osztályos kezelés végéig követi, felhívja a figyelmet a gyakori hibákra, tévedésekre. Tanácsokat ad a beteg elhelyezésére, illetve a vizsgálatok helyes és célszerű megtervezésére-szervezésére.

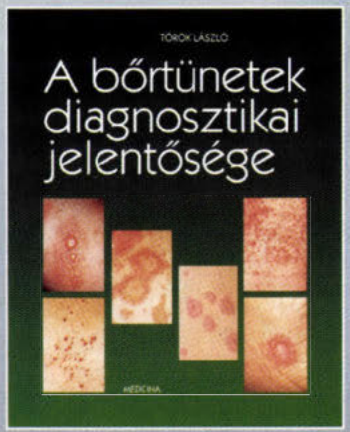
Formátum: 142 x 197 mm
Terjedelem: 240 oldal
Bolti ár: 2400 Ft



Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

A teljesen új formában megjelenő Oxiológia az alapvető életműködések akut zavaraival és a legfontosabb komplex életműködések azonnali ellátást igénylő rendellenességeivel foglalkozik, de új szemlélettel: új, korszerű gyógyszerek, eszközök, eljárások ismertetésével egészül ki.

Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 636 oldal *Bolti ár:* 4800 Ft



Török László:
A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége
Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, dignosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótolhatók.
Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

Formátum: 225 x 280 mm *Terjedelem:* 304 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft

MEDICINA

Alternatív medicina

Befolyásolják-e a fagyöngykészítmények az epithelialis tumorok elleni védekezést? Kritikai immunológiai analízis. Berg, P. A., Stein, G. M. (Abt. für Innere Medizin II., Universität Tübingen, Immunpathologisches Labor, Otfried-Müller-Str. 10. 72076 Tübingen, Németország): DMW, 2001, *126*, 339-345.

A carcinomás betegek gyógyítása változatlanul sok problémával terhes. A kutatások középpontjában az immunológiai védekezést fokozó gyógyszerek állnak.

Ennek egyik iránya a különböző fajta fákon élő – és ezért feltehetően nem azonos – fagyöngyökből nyert antigéneket tartalmazó kivonatok sc. injekciós alkalmazása.

A daganatsejt többszörös mutáción keresztül alakul ki a normális sejtből. Az átalakulás megbontja a sejt működését szabályozó mechanizmusokat, felborítja például az apoptosis és az antiapoptosis közötti egyensúlyt és fokozza a sejt proliferációs készségét.

Az epithelialis tumorokkal szembeni immunvédekezés kétirányú: a tumorantigén felismerése és az „idegen"-t elpusztító, végrehajtó sejtek termelése. Minél hatékonyabb a két rendszer működése, annál eredményesebb a tumor növekedésének gátlása.

A specifikus és nem specifikus immunvédekezést kedvezően befolyásoló tényezők között fontos szerepet játszanak a citokinek (az IL-12 és az IFN-γ); ezek közvetítenek a két rendszer között és ily módon is növelik a tumorspecifikus immunrendszer hatékonyságát.

A szervezet tumorellenes immunológiai védekezését számos tényező korlátozza: a genetikai instabilitásra visszavezethető sokszoros mutáció és a különböző tumorantigének felszaporodása.

A fagyöngykivonatoktól azt várták (és sokan még ma is „várják"), hogy aktiválják az immunrendszer effektor sejtjeit, és így gátolják a tumor növekedését. Ezeket a reményeket a szerzők sem saját tapasztalataik, sem az igen kiterjedt, referátum jellegű irodalmi adatok áttekintése során sem látják igazoltnak.

Amit jelenleg látnak, hogy a fagyöngykivonatokat adjuvánsként lehet felhasználni: kedvezően befolyásolják például a beteg általános állapotát mind fizikális, mind pszichés vonatkozásban. Fontosnak tűnik – és ez is magyarázná, hogy a fagyöngykészítményeket miért kedvelik a betegek – hogy a legutóbbi kutatások adatai arra utalnak, hogy a fagyöngykivonatok fokozzák a β-endorfinoknak a szervezeten belüli felszabadulását.

[Ref.: Az irodalomjegyzék figyelemre méltóan sok – 59 – adatot tartalmaz.]

Nagy Gábor dr.

Haematológia

Krónikus lymphoid leukaemia – 2. rész: terápia. Hallek, M., Schmitt, B., Emmerich, B., Stein, H. (Med. Klinik III. Klinikum der Universität München, Grobhadern, Mardieonini strabe 15, 31377 München, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2001, *126*, 609-695.

A krónikus lymphoid leukaemia (CLL) terápiája az indikáció és a stratégia optimális időpontjának meghatározásával a legutóbbi évtizedben jelentősen változott. A kemoterápiában a leggyakrabban használt alkilező szer ma is a *chlorambucil*, amit a beteg folyamatosan szed 0,08 mg/kg/d adagban, vagy kéthetenként 0,4 mg/kg-os dózisban, ill. ennél nagyobb adagokban is, a myelotoxicus tünetek felléphéséig. Hatására a betegek 30–70%-ában remisszió érhető el, ami viszont ritkán komplett és nem tart túl sokáig. Intolerancia esetében cyclophosphamidot javasolnak 1–5 mg/kg-os adagban négy héten keresztül naponta, vagy intermittálva 10–15 mg/kg-os dózist 10–14 naponként. Chlorambucilt elég gyakran corticosteroidokkal kombinálnak, de kiderült, hogy akkor sem hatékonyabb. Indikált viszont CLL-lel asszociált autoimmun betegségekben.

Az egyik legjobban vizsgált purinanalóg a *fludarabin*, ami gyakoribb és hosszabb komplett remissziókat biztosít, mint a monoterápia alkilező szerekkel. A fludarabinnak proapoptoticus aktivitása is van. Intravénásan adják 25 mg/m^2-es adagban 1–5 napon keresztül; legjobb havonta ismételve 4–6 ciklust adni havonta, így aztán 13–67%-ban biztosít komplett remissziót, még akkor is, ha nem ez volt az első választott szer. Randomizált vizsgálatokban a betegek nagyobb része reagált, mint chlorambucil hatására, valamint ugyanolyan hatékony, mint a CAP (cyclophosphamid, adriamycin, prednisolon) és a CHOP (cyclophosphamid, adriamycin, vincristin, prednisolon) protokoll. Recidiváló folyamatban ismételten megkísérelhető, és ugyanolyan hatékony, mint az első vonalú kemoterápiában. Egyik főbb mellékhatása a myelosuppressio neutro- és lymphocytopeniával; a CD4+ T-sejteket érinti. Profilaktikus antibiotikus kezelésnek és granulocyta kolóniastimuláló faktor (G-CSF) adásának különösebb értelme nincs; utóbbi az American Society of Clinical Oncology (ASCO) ajánlása szerint 5–7 napig tartó neutropeniában javasolt < 500/μl neutrophil sejtszám esetében, vagy infekcióban. A fludarabin ritkább mellékhatásához tartozik a tumorlysis szindróma és kb. 5%-ban autoimmun cytopeniák, elsősorban autoimmun haemolyticus anaemia. Effektusa jobb, ha egyéb citosztatikumokkal kombinálják; cyclophosphamiddal együtt (FC) *in vitro* több, mint 80%-ban találtak szinergizmust, de ugyanilyen hatékony volt a hármas kombináció mitoxantronnal együtt (FCM). Recidív CLL-ben 44%-ban értek el komplett remissziót. Mivel súlyos infekciókkal kell számolni, csak a DCLLSG CLL6-protokoll ajánlása esetében szabad megkísérelni.

További purinanalógok a 2-chlorodeoxyadenosin (2-DdA; Cladribin) és a Pentostatin, ami viszont nem olyan effektív, mint Cladribin vagy Fludarabin. Amennyiben a monoterápia eredménytelen, úgy akárcsak non-Hodgkin-lymphomákban, az előbb említett és ismert protokollokkal kell próbálkozni. A legutóbbi években vizsgált újabb gyógyszerek közül egyik a Bendamustin. Elképzelhető, hogy a CLL terápiás lehetőségeiben az elkövetkező 5 év áttörést fog hozni, amihez viszont kontrollált vizsgálatokra van szükség.

Sugárkezelést ma csak tüneti splenomegaliában és solitaer nyirokcsomópakettek esetében végeznek, to-

vábbá egésztest-besugárzást a nagy dózisú kemoterápia kondicionálására.

A splenectomia egyetlen indikációja a hypersplenismus, ill. autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopenia, ha a szteroidkezelés hatástalan.

A CLL terápiájában újabb lehetőség a nagy dózisú kemoterápia és haemopoeticus progenitor sejtek transzplantációja, elsősorban fiatalabb betegekben klinikai vizsgálatok keretében, mert jelenleg még experimentális stádiumban van.

Allogen csontvelő-transzplantáció válogatott, 55 évesnél fiatalabb betegekben végezhető, akiknek HLA-azonos családtagjuk van. Nagy dózisú kemoterápiával együtt 70%-ban érhető el remisszió. Rizikója elég nagy, mivel az European Bone Marrow Transplantation Registry (EBMT) köréhez tartozó államokban a mortalitás 46%, rendszerint akut vagy krónikus graft versus host betegség (GVHD) miatt. Az eredmények non-myeloablatív kondicionálással valamelyest jobbak, és a 3 éves túlélés elérte a 86%-ot.

Az autológ őssejt-transzplantáció (elsősorban perifériás őssejtekkel) jóval kisebb fokokban toxikus, mint az allotranszplantáció. Egyik probléma a transzplantátum kontaminációja CLL-sejtekkel; feltehetően ez lenne a leggyakoribb oka a recidívának, ezért lényeges az effektív citoreduktív terápia. A kondicionálás egésztest-besugárzással és nagy dózisú cyclophosphamiddal történik, ami 90%-ban eredményes, és a terápiával kapcsolatos mortalitás is jóval alacsonyabb, mint allogen csontvelő-transzplantációban, kb. 5–10%.

Monoklonális antitestek. A rituximab CD20-antigén elleni hatása miatt kis malignitású NHL-kban törzskönyvezett, mivel terápiarefrakter lymphomákban 50%-ban biztosít remissziót. Kiméra antitest, mely típusos B-sejtmarker (CD20) ellen irányul. Allergiásnak vélt mellékhatása a malignus B-sejtekből való citokinrelease következménye, ezért gyakoribb az első infúzió után, mint a következőkben. Kifejezett lymphocytosis esetén (50 000 /µl felett) akár életveszélyes citokinrelease szindróma jöhet létre. A másik ellenanyag a CD52-antigén ellen irányuló CAMPATH-1H, melynek hatásmechanizmusa hasonló a rituximabhoz, de nem csak a B-, hanem a T-sejteket is károsítja. II. fázisú vizsgálatokban, recidív CLL-ben 42%-ban volt hatékony. Mellékhatása: kifejezett lymphocytopenia, infekciórizikó, neutro- és thrombocytopenia. Hatékonyságát CLL4B protokollban vizsgálják, melynek elsődleges célja annak megállapítása lenne, hogy az antitestterápia mennyiben alkalmas a minimális reziduális kóros sejtek eliminálására. Az ellenanyagoknak a jövőben szerepük lehet az autolog transzplantáció előkészítésében (in vivo purgálás), hiszen CD52-ellenes antitestekkel el lehet a vérből távolítani a leukaemiás sejteket.

A szupportív terápia, jóllehet a betegek életminőségét javítja, pozitív effektusa CLL-ben nem egyértelmű. G-CSF, erythropoetin, antibiotikus profilaxis, virostaticumok és iv. immunglobulin (az antitesthiány csökkentésére) jótékony hatása nincs egyértelműen igazolva. A leggyakoribb szövődmény az infekció, ami a betegek 80%-ában fordul elő, sőt régebbi vizsgálatok szerint a betegek 60%-ában végzetes volt. Ismert, hogy hypogammaglobulinaemia mintegy 70%-ban fordul elő az átlagosan 7 éves betegség alatt, aminek antitesthiány a következménye. A leggyakoribb kórokozó: *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiella pneumoniae* és *Pseudomonas aeruginosa;* fertőzés elsősorban alkilező szerekkel kapcsolatban fordulnak elő. Fludarabinterápia során viszont *Listeria monocytogenes, Pneumocystis carinii,* cytomegalovírus, herpes simplex-vírus, varicella zostervírus és mycobacteriumok a leggyakoribb kórokozók, melyek T-sejt dysfunctióval kapcsolatosak. Az infekciók kezelésében az iv. immunglobulinoknak nem volt egyértelmű hatásuk, mivel a súlyos fertőzések aránya nem csökkent. Ha viszont mód van rá, célzott antibiotikus terápiával az opportunista fertőzések sikeresen kezelhetők. A DCLLSG CLL6 protokoll jelenleg arra keresi a választ, hogy G-CSF valóban hatékony-e a CLL recidívájának kezelésében.

Az *autoimmun cytopeniák* standard terápiája régóta a prednisolon 1 mg/kg-os napi adagban, és ez 90%-ban valóban hatásos; amennyiben eredménytelen lenne, iv. immunglobulinokkal egészíthető ki. Másik lehetőség a ciclosporin-A napi 5–8 mg/kg dózisban a se. ciclosporinszint ellenőrzésével. További terápiás lehetőségek: plasmaferesis, immunadsorptio, splenectomia, cyclophosphamid, vincristin és azathioprin.

A „pure red cell" aplasia terápiája ugyancsak immunszuppresszív szerekkel történik, elsősorban corticosteroidokkal, ha eredménytelen, ciclosporin A-val érdemes folytatni. Immunthrombocytopenia kezelése azonos az idiopathiás formáéval (ITP).

Az első vonalbeli terápia célja, kivitele és indikációja az alábbiakban foglalható össze: 1. Puszta megfigyelés, terápia nélkül (watch and wait). 2. Konvencionális kemoterápia. 3. Nagy dózisú kemoterápia kuratív célzattal (őssejt-transzplantációval együtt).

Mit kell figyelembe venni? A beteg életkorát, ami a betegség felismerésekor 65 év körül van, és ilyenkor az egyéb betegségek elég gyakoriak. Lényege a CLL stádiuma és a kórfolyamat aktivitása. Sajátságos probléma a korai folyamat (Bine A) és nem biztos, hogy ilyenkor feltétlen kezelésre van szükség. „Smoldering CLL" terápiája szükségtelen, és az esetek 30%-ában erre tényleg nincs is szükség. Kérdés, hogy mi történjen a többi 70%-kal? Ezeknek a betegeknek a felében a folyamat aktivitása nagyfokú, korai progresszióval, az átlagos túlélés négy év, ezért most arra keresik a választ, hogy valóban szükséges-e a korai terápia? C stádiumban (Binet B) kemoterápia, B tünetek esetében mindenképpen indikált. Idetartozik a nyirokcsomók, a máj és a lép fokozatos megnagyobbodása lokális kompressziós tünetekkel, fájdalmakkal és hypersplenia jeleivel. Progrediáló hyperleukocytosis, hiperviszkozitási szindróma veszélyével.

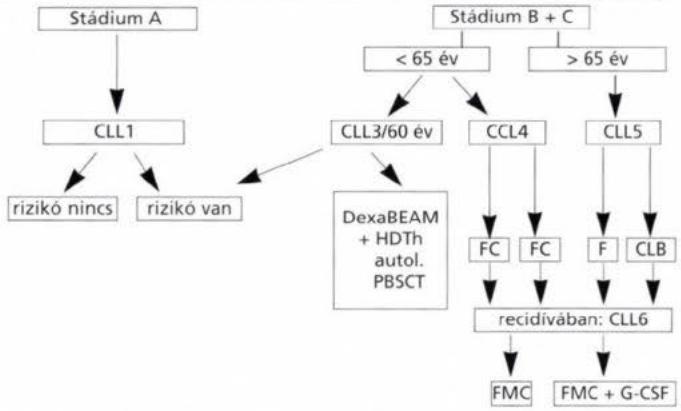
Kérdés, hogy melyik a legjobb primer terápia? Chlorambucil vagy fludarabin? Ezt további vizsgálatoknak kell tisztázniuk. Egyik cél az lenne, hogy recidívára tartalékolják, amivel ellentétes az a nemzetközi felfogás, hogy a leghatásosabb kezelést éppen fiatal, még nem multimorbid betegekben kell elkezdeni.

Recidívában az átlagos élettartam két év. Ilyenkor gyakori a rezisztencia alkilező szerekkel és purinanalógokkal szemben, ezért érthető, hogy miért törekszenek újabb, sikeresebb terápeutikumok kifejlesztésére.

Mi történjen, ha a chlorambucil- és a fludarabinkezelés eredménytelen? Ha chlorambucilkezelés közben egy éven belül a betegség recidivál, fludarabin javasolt, de ha egy év múlva alakul ki recidíva, akkor újra chlorambucillal kell a terápiát folytatni. Nagyobb adag (15 mg per os/d) hatékonysága bizonytalan, emellett myelotoxicus. További lehetőségek: cyclophosphamid és anthracyclin tartalmú polikemoterápia, mint a COP és CHOP protokoll.

Fludarabinrefrakter CLL esetén legtöbbször a chlorambucil is hatástalan. Ilyenkor megkísérelhető fludarabin + mitoxantron és/vagy cyclophosphamid kombinációja. Hogy érdemes-e CHOP protokollal próbálkozni, arra majd a soron következő vizsgálatok adnak választ.

A német nyelvű specialisták konferenciáján 1999. március 10-én Erfurtban olyan javaslatokat fogadtak el, melyeknek alapján a CLL-ben szenvedő betegeket már korai stádi-



1. ábra: A CLL vizsgáló csoport stratégiája
F = fludarabin, FC = fludarabin és cyclophosphamid; FMC = FC és mitoxantron; CLB = chlorambucil, G-CSF = granulocyta kolóniastimuláló faktor; DexaBEAM = polikemoterápia: dexamethason, BCNU, etoposid, cytosinarabinosid; HDth = nagy dózis terápia; Autol. PBSCT = autolog őssejttranszplantáció

umban kell kezelni. A német CLL vizsgáló csoport stratégiáját az *(1. ábra)* szemlélteti.

Bán András dr.

Iatrogen ártalmak

Heparin indukálta II. típusú (HIT II) thrombocytopenia ritka szövődménye. Scheffold, N., Schöngart, H., és mtsai (Med. Klinik Schwerpunkt Kardiologie Klinikum Heilbronn, Akad. Lehrkrankenhaus der Univ. Heidelberg, Am Gesundbrunnen 20-24, 74078 Heilbronn, Németország): DMW, 2001, *126,* 329-333.

Az érelzáródással járó kórképek profilaxisában, illetve kezelésében egyik legfontosabb gyógyszerünk a heparin. Alkalmazásának egyik veszélye a kezelés alatt kialakuló II. típusú thrombocytopenia. A kórkép nemritkán atípusos formában jelentkezik (például thromboemboliás szövődmények), és így diagnosztikus-terápiás problémát okoz. A szerzők dolgozatukban egy ilyen atípusos esetről számolnak be, és részletesen elemzik a kórképet is.

A 63 éves férfi beteget elesése után acetabulumtöréssel és csípőízületi ficammal vették fel egy sebészeti klinikára. A műtét, illetve a kezelés 8. napján – ez idő alatt heparint is kapott – általános állapota kifejezetten rosszabbodott, ezért a belgyógyászati klinikára helyezték át. Panaszai és tünetei között hasi fájdalmak és láz dominált.

Felvételi státusából kiemelik a magas fehérvérsejtszámot és a megemelkedett C-reaktív protein értéket. Az egyéb vizsgálatok (CT, hasi ultrahang, mesenterialis angiográfia, exploratív laparotomia) eredményei gyakorlatilag diagnosztikus támpontot nem adtak.

A 13. napon végzett ultrahangvizsgálat a jobb oldali mellékvesében bevérzést mutatott. Ezzel egyidejűleg erős thrombocytaszám-csökkenést is észleletek. A leletek alapján haemorrhagiás mellékvese-infarctust diagnosztiztáltak, amely a heparin indukálta II. típusú thrombocytopenia talaján alakult ki.

A heparin helyett hirudint és hydrocortisont is adtak.

A beteg állapota gyorsan rendeződött, és az egyéves ellenőrzés során is panaszmentes volt.

A szerzők felhívják a figyelmet, hogyha heparinkezelés alatt álló betegnél hasi fájdalom, hypotonia, tisztázatlan eredetű láz és thrombocytopenia tünetegyüttese alakul ki, akkor gondolni kell – a célzott kezelés nélkül magas letalitással járó – a HIT II. szindróma talaján kialakult mellékvese-infarctusra.

Nagy Gábor dr.

Intenzív betegellátás

A mechanikus ventilációs (MV) kezelésben részesülők gastrointestinalis (GI) szövődményei. Mutlu, G. M. és mtsai (Pulmonary and Critical Care Medicine, Evanston Northwestern Healthcare, 2650 Ridge Ave, Evanston, IL 60201, USA): Chest, 2001, *119,* 1222-1241.

Az MV gyakran életmentő kezelés, mivel biztosítja a gázcserét addig, amíg az alapbetegség nem stabilizálódik. Ugyanakkor az MV-nek számos – gyakran az életet veszélyeztető – mellékhatása lehet. Bár az ok-okozati összefüggések nem teljesen ismertek, az mindenképpen bizonyított, hogy a súlyos alapbetegség és az MV jelentős rizikó a GI szövődmények kialakulásában. Nem eldöntött azonban, hogy a GI vérzés (stresszel kapcsolatos nyálkahártya-sérülés – SRMD – erosio, ulcus) oka-e a vérzésnek, vagy egyszerűen markere a súlyos betegségnek. Az MV alatt fellépő GI szövődmények valószínűleg a zsigeri hypoperfusio következtében jelentkeznek, ami az alacsony artériás nyomás és/vagy a GI erek növekvő rezisztenciája miatt alakul ki. MV alkalmával emelkedik az intrathoracalis nyomás, csökken a vénás visszaáramlás, sympathicus túlsúly alakul ki, továbbá nő a gyulladásos citokintermelés, ami a súlyos állapotú betegek több tünetéért is felelős lehet. A súlyos betegség és az MV közötti interakcióknak, valamint ezek GI rendszerre való hatásának ismerete igen fontos az intenzív terapeuta számára, mivel megfelelő profilaxis, illetve gyógykezelés csak így alkalmazható.

GI vérzés. A súlyos állapotú betegek általában, az MV-s kezelésben részesülők különösen veszélyeztetettek SRMD-re és következményes vérzésre. A súlyos állapotú betegek 74–100%-ában endoszkóposan látható erosio, de klinikailag jelentős vérzés általában csak fekélyből származik.

1. *SRMD.* Az SRMD profilaxisára adható szerek: antacidok, H_2-receptor-blokkolók, sucralfate, protonpumpagátlók, prosztaglandinanalógok és pirenzepin. Leggyakrabban az első három szert alkalmazzák, mivel ezeknek csak ritkán van mellékhatásuk (<1%). Jelenleg nincs egyetértés abban, hogy a rendelkezésre álló gyógyszerek közül melyik a legalkalmasabb az SRMD megelőzésére. Hasonlóképpen nincs tisztázva, hogy a súlyos állapotú betegek közül pontosan kikben fokozott a stresszulcus rizikója (bizonyított veszélyeztető tényező a 48 óránál hosszabb MV és coagulopathia, feltételezhető rizikó a vese- és májelégtelenség, hypotensio, nagy trauma, súlyos égés), valamint nincs bizonyíték arra, hogy a profilaxis valóban csökkenti-e a mortalitást.

2. *Oesophagitis.* A nyelőcső-nyálkahártya sérülése vagy erosiv oesophagitis az MV-ban részesülők 50%-ában észlelhető. Ennek okai: nasogastricus tubus, gastro-oesophagealis (GER) és duodeno-gastro-oesophagealis reflux. A nyelőcsősérülés kialakulásának megelőzésére oldalt fekvő helyzet biztosítása és a gyomortartalom ürítésének javítása/gyorsítása szükséges. Amíg a gyomortartalom kolonizációjának és a nosocomialis pneumoniá-

nak esetleges összefüggése nem tisztázódik, minden eszközzel meg kell akadályozni a GER, valamint a mikroaspiráció létrejöttét.

Nem vérzéses szövődmények.

1. *Hypomotilitas.* Jellemző halk bélhangok, hasi puffadás, megnövekedett reziduális gyomortartalom, székrekedés. Ezek a légzési elégtelenségben szenvedő betegek felében/kétharmadában fordulnak elő, és jelentősen növelik az intenzív osztályon (ICU) eltöltött időt, valamint a mortalitást. Okai: elektroliteltérések, egyes gyógyszerek (opiátok, phenothiazinok, verapamil, anticholinerg szerek stb.). Az állapot rendezésében dekompresszió és prokinetikus szerek (erythromycin, metoclopramid stb.) adása jön szóba.

2. *Diarrhoea.* Az ICU-n ápoltak több, mint felénél előfordul, a légzési elégtelenségben szenvedők különösen veszélyeztetettek. Valószínűleg több ok idézi elő: enteralis táplálás, fertőzés és egyes gyógyszerek (antacidok, H_2-receptor-blokkolók, hypalbuminaemia stb.). Kezelés az oknak megfelelő.

3. *Az MV hatása a GI rendszer hemodinamikájára.* Feltételezik, hogy az arteria mesentericában és hepaticában, valamint a vena portaeben kialakuló hypoxaemia és hypotensio jelentős szerepet játszik a hasi tünetek, valamint a máj- és a pancreasműködési károsodásának stb. kialakulásában.

4. *Akut, nem köves cholecystitis.* A 72. óránál hosszabb ideig gépi lélegeztetésben részesülők esetében nem gyakori (0,2–3%), de súlyos szövődmény. Rizikófaktorok: shock, sepsis, ismételt transzfúziók, folyadékhiány, kizárólagos enteralis táplálás stb. A diagnózis nehéz. Az UH-vizsgálat általában könnyebben végrehajtható, de a CT szenzitívebb, a hepaticus szcintigráfia inkább a diagnózis kizárására, mint bizonyítására alkalmas. Terápia a tradícionális kezelés, de ez a beteg súlyos állapota miatt nem mindig kivitelezhető. Ilyenkor percutan cholecystostomia, esetleg transpapillaris endoszkópos cholecystostomia jöhet szóba.

A szerzők úgy vélik, hogy az MV szisztémás hatásainak jobb megismerése és a tüdőprotektív ventilációs stratégiák javulása lehetővé teszi az MV szövődményeinek csökkentését.

Károlyi Alice dr.

Klinikai pharmakológia

Befolyásolja-e az antibiotikumfelhasználás az antimikróbás rezisztenciát? Patterson, J. E. (University of Texas Health Science Center, Department of Medicine, 7703 Floyd Curl Dr, Mail Code 7881, San Antonio, TX 78229-3900, USA): Chest, 2001, *119*, 426-430S.

A kórházi fertőzésekben az antibiotikum-rezisztencia egyre gyakoribbá válik. Ennek okai: nő a súlyos állapotú betegek, valamint a súlyosan immunkompromittáltak száma, új eljárásokat és eszközöket vezettek be, a területi fertőzések között is csökken az érzékeny patogének aránya, hiányos az infekciókontroll és a complience, általában emelkedik – főleg a profilaktikus és az empirikus – az antibiotikum-használat.

Igen nagy problémát okoz a kiterjesztett spektrumú béta-laktamázt termelő *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP) és a vancomycinrezisztens enterococcusok (VRE) terjedése, mert e kórokozók által okozott fertőzések kezelése igen nehéz.

A vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a mortalitás magasabb azokban az esetekben, ahol az empirikus kezelés olyan szerrel történt, amelyre az aktuális patogén rezisztens volt. Súlyos állapotú betegek esetében tehát kiemelten fontos az empirikus/kezdő kezelés helyes megválasztása.

Kimutatták, hogy a széles spektrumú béta-laktám antibiotikum felhasználás növekedése esetén nő az ESBL-KP-fertőzések aránya, illetve fordítva. Jelenleg az ESBL-KP-infekciók optimális szere a carbapenem, de félő, hogy e szer kiterjedt használata esetén nőni fog a carbapenemrezisztens mikroorganizmusok által okozott fertőzések és/vagy szuperinfekciók aránya.

A VRE-fertőzések kezelése még nehezebb, mert igen gyakori a legkiterjedtebben használt antibiotikumokkal szembeni természetes, vagy szerzett rezisztencia. VRE esetében is szoros, pozitív irányú összefüggés van a gyógyszerhasználat és a rezisztencia alakulása között.

Úgy látszik tehát, hogy a körültekintően kialakított terápiás ajánlások követése a legjobb módszer a súlyos multirezisztens nosocomialis infekciók megelőzésére.

Károlyi Alice dr.

Közegészségügy – járványügy

A Trypanosoma brucei rhodesiense okozta álomkór-járvány eredete Kelet-Ugandában. Févre, E. M. és mtsai (Centre Trop. Vet. Med., Univ. Edinburgh, Edinburgh, Scotland, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 625-628.

Uganda az egyetlen afrikai ország, melyben egyaránt endémiás a *Trypanosoma brucei rhodesiense* és a *T. b. gambiense*; az előbbi az ország délkeleti részé, az utóbbi észak-nyugaton. Legutóbb *T. b. rhodesiense* okozta járványos álomkór-előfordulást észleltek az endémiás területen kívül.

Mint ismeretes, a két subspecies okozta álomkór klinikai és epidemiológiai szempontból is eltér egymástól; a *T. b. gambiense*-fertőzés inkább krónikus jelentősége bizonytalan. Ezzel szemben a *T. b. rhodesiense*-fertőzés jellegzetesen akut jellegű, és a kezeletlen esetekben 3–6 hónap alatt halálhoz vezet. A parazita tartós perzisztálásához esszenciális az állati rezervoár, s ezt elsősorban a szarvasmarha-állomány szolgáltatja. Délkelet-ugandai korábbi vizsgálatok a szarvasmarha-állomány 5%-át találták *T. b. rhodensiense* fertőzöttnek, s bár nem patogén a szarvasmarhára, ötször valószínűbb, hogy a cecelégy *(Glossina fuscipes fuscipes)* szarvasmarháról terjessze a fertőzést, mint emberről. Az endémiás terület változatlan maradt a 20. század során, azonban 1998 decemberében észlelték az első esetet az endemiás területen kívül, az ún. Soroti-kerületben, mely az endémás területtől északra helyezkedik el. Az első eset után a rhodesiense vektor glossina sp. irtását rendelték el. Ennek ellenére a járvány folytatódott, és 2000. júniusáig 119 esetet regisztráltak.

Miután a Soroti-kerületbe nagyszámú szarvasmarha érkezett a rhodesiense endémiás területről, a glossina vektora már korábban is jelen volt, a szarvasmarhák vizsgálata látszott a legcélszerűbbnek. Kiderült, hogy a főpiactól való távolság szignifikáns jelentőségű volt, az esetek halmozódása a főpiac közelében volt megfigyelhető. A vizsgált betegek egyike sem volt Sorotin kívül, így egyedül a vásárra felhajtott marhák tehetők felelőssé a járvány kialakulásáért. A járvány annak sajnálatos melléktermeke, hogy a kormányzat a szegénység felszámolása érdekében Sorotiban jelentősen növelni kívánta a marhaállományt. Ez a terület a polgárháborús időkben elnéptelenedett, a művelés hiánya miatt nedves, bozótos területté alakult, mely ideális tenyészhelye a vektor glossina sp.-nek. Ez a másik fontos faktora a járványnak.

Végezetül a vektorirtás nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, a szerzők javaslata a szarvasmarhák kezelése egyszeri trypanocid dózissal a

felhajtás előtt, ennek hatékonyságát azonban előzetesen ki kell értékelni.

[Ref.: Helyismeret nélkül jogosulatlan kritikai megjegyzést tenni, de azért annyit érdemes megjegyezni, hogy vadon élő állatok, elsősorban talán a kafferbivaly jelentős rezervoárjai a trypanosomáknak.]

Kétyi Iván dr.

Máj- és epeútbetegségek

A diabetes szerepe a hepatocellularis carcinoma kifejlődésében: esetkontrollos tanulmány az USA veteránjai körében. El-Serag, H. B. és mtsai (The Houston Veterans Affairs Medical Center (152), 2002 Zolcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA): Am. J. Gastroenterol., 2001, *96*, 2462-2467.

A diabetesnek hepatocellularis carcinomában lévő szerepéről megoszlanak a vélemények. Ezért a szerzőcsoport nagyobb beteganyagon próbálta megközelíteni a kérdést úgy, hogy 823 elsődleges májcarcinomás veterán előzményi adatait hasonlították össze 3459 kontroll egyénnel. A veteránok a második világháborúban és a koreai háborúban vettek rész.

Klinikai jellemzőikben minden tekintetben szignifikánsan különböztek a kontrolloktól (életkor, férfi nem, etnikaiság, előzményben hepatitis C-, B- és D-infekció, alkoholos cirrhosis, haemochromatosis, autoimmun hepatitis). 2-es típusú diabetes közöttük 33%-ban, a kontrollok között 30%-ban fordult elő. Ez utóbbi szerepét vizsgálva az alábbi összefüggések derültek ki.

A diabetes szignifikánsan nagyobb számban fordult elő a veteránok között azokban, akikben egyidejűleg hepatitis C- és/vagy B-infekció vagy alkoholos cirrhosis is kimutatható volt. Ezek nélkül a diabetes nem volt szignifikánsan nagyobb számú az elsődleges májcarcinomákban. A Hepatitis C-vírus és a hepatitis B-vírus a fiatalabb korban átvészelt infekciók tekintetében volt gyakoribb a veteránok között, mint a kontrollokban. Együttesen Hepatitis C-vírus és alkoholos cirrhosis együttes jelenléte az elsődleges májcarcinoma rizikóját növelte.

Az áttanulmányozott adatok azt bizonyították, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus az elsődleges májcarcinomák kockázatát egy-másfélszeresére növelte, de csak azokban az esetekben, amikor az elsődleges májcarcinomára jellemző kockázati tényezők (a Hepatitis C- és B-vírusfertőzések és az alkoholos cirrhosis) is egyidejűleg kimutathatók voltak. Így tehát a diabetes mellitusnak önálló kockázati szerepe a májcarcinoma kifejlődésében nem tartható fenn.

Iványi János dr.

Psychológia

Van-e hatása a placebokezelésnek? Klinikai tanulmányok elemzése, melyben placebot kapó csoportokat hasonlítottak össze kezelést nem kapó betegcsoportokkal. Hróbjartsson, A., C Gotzsche, P. (Dept. of Medical Philosophy and Clinical Theory, University of Copenhagen, Panum Institute, Blegdamsvej 3, DK-2200 Copenhagen N, Dánia): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1594-1602.

A placebo- (pl-) kezelést általában hatásosnak tartják bizonyos betegségek (tüneteinek?) befolyásolására. A kérdés szigorú kritériumok alapján történő vizsgálata azonban mindmáig hiányzik.

Beecher 1955-ös közleménye szerint a szubjektív tüneteket az esetek 35%-ában befolyásolja előnyösen a például többen azonban a betegségek hullámzó lefolyásában, spontán remissziókban keresik a jelenség okát. Az értékelésekben – legalábbis részben – artefaktumok, nem megfelelő metodikák is szerepet játszhatnak.

A szerzők klinikai vizsgálatokon alapuló közlemények metaanalízisét végezték. Az összevető elemzés alapjául szolgáló munkákban különböző kórfolyamatokban, kóros állapotokban szenvedő betegcsoportok egyik fele a vizsgált időszakban semmilyen kezelést nem kapott, míg a másik csoport pl-kezelésben részesült. Az értékelés célja nem a pl-nak valamilyen más terapeutikummal való összehasonlítása volt. A betegeket randomizáltan válogatták.

A szerzők másodlagos célja annak az eldöntése volt, vajon a pl-hatás különbözött-e a szubjektív, ill. az objektív tünetek vonatkozásában.

A pl részben tabletta, részben fizioterápiás módszer, ill. pszichológiai jellegű „ráhatás" (beszélgetés) volt.

727 közleményt gyűjtöttek össze a MEDLINE, az EMBASE, a PsyLIT, a Biological Abstracts, a Cochrane Controlled Trials anyagából az 1946-1998-ig terjedő időszakból. Értékelésre 130 munka bizonyult alkalmasnak. Ezeket öt nyelven írták. A vizsgálatok eredményei 32 munkában (3795 beteg) voltak binárisak (közvetlen igennel/nemmel megválaszolhatóak), 82-ben (4730 beteg) „folyamatosak", azaz intervallumskálán mérhetőek.

A vizsgálatok 40 féle klinikai állapotot elemeztek: hypertonia, asthma, anaemia, hyperglykaemia, hypercholesterinaemia, tengeribetegség, Raynaud-kór, alkoholizmus, dohányzás, elhízás, elégtelen szájhigiéne okozta panaszok, herpes simplex, bakteriális fertőzés, hűléses betegség, fájdalom, émelygés, ileus, meddőség, nyitott méhnyakcsatorna, különböző laboratóriumi leleteltérések, menopausa, prostatabántalmak, depresszió, schizophrenia, álmatlanság, szorongás, fóbia, kényszeres körömrágás, szellemi fogyatékosság, párkapcsolati zavarok, a fogorvoslástól való kóros félelem, orgazmuszavarok, széklettartási nehézségek, bevizelés, epilepszia, Parkinson-kór, Alzheimer-betegség, koncentrációzavarok, hiperaktivitás, carpal-tunnel szindróma, továbbá nem kórismézett betegségek.

A bináris hatás a pl-t kapott csoportban – összevetve a semmilyen kezelésben nem részesültekkel – nem volt szignifikáns, sem objektív, sem szubjektív szempontból.

A „folyamatos" csoportban a pl-kezelésnek jótékony hatása volt, bár minél nagyobb volt az egyes munkákban az értékelt betegek száma, a hatás annál kevésbé volt meggyőző. Ebből a szerzők arra következtetnek, hogy a kisebb betegcsoportok értékelése talán kevésbé megbízható.

Az összesített standard középértékek különbsége csak a szubjektív eredmények vonatkozásában volt szignifikáns. Az értékelt munkák közül 27 foglalkozott konkrétan a fájdalommal. Ezekben vizuális analóg skálán mérve szignifikáns volt a pl-kezelés jó hatása (6,5 mm a 100 mm-es skálán).

Vizsgálataik eredményeként a szerzők leszögezik, hogy a pl-nak általában jelentős objektív klinikai hatása nincs. Ezzel szemben előnyösen befolyásolhatja a szubjektív panaszokat.

Betléri István dr.

Rehabilitáció

Életminőség mérése a klinikumban. Higginson, I. J.,Carr, A. J. (Palliatív Gondozási Központ, King's College és St.Cristopher's Hospice, New Medical School, London, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 1297-1300.

Az életminőség mérésével betekintést nyerhetünk a beteg személyes életébe,társadalmi kapcsolataiba.Ezek a mérések közvetlen segítséget nyújthatnak a mindennapos klinikai gyakorlatban: kiderülnek a prioritások; a lehetséges, néha rejtett problémák; könnyebbé válik a kommunikáció: követhetők a terápiára bekövetkező változások és terápiás válaszok; segítenek az új személyzet képzésében.

A klinikumban az életminőség mérése azt jelenti,hogy a kezelés és annak kiértékelése nem a betegségre, hanem magára a betegre összpontosul. *[Ref.: Ilyesfajta mérés például a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek életminőségét tükröző funkcionális index, a HAQ, mely nemzetközileg népszerű, a magyar viszonyokra is érvényesített, s felméri a beteg öltözködését; testápolását; a felkelést székből, ágyból; az étkezést, járást, tisztálkodást; a felsővégtag és a kéz funkcióit; a házimunkát.]* Ezért az életminőség-mérések segíthetik a gyógyító munkát, a minőség ellenőrzését és javítását. Nem helyettesítik azonban a betegség kimenetelére vonatkozó méréseket. Továbbá a kutatásban bevált mérőmódszerek nem használhatók fel minden további nélkül a klinikai gyakorlatban. Az kell, hogy ezek a mérések érvényesek (validak) legyenek; hogy az orvosok elfogadják azokat; hogy megbízhatóak legyenek (ismétléskor ugyanazt az eredményt adják); hogy érzékenyek legyenek (felderítsék a változásokat); hogy az eredmény klinikailag értelmezhető és releváns legyen, s nem lényegtelen a vizsgálatok költsége sem. Ha beépítjük e méréseket a kezelési tervbe, a terápia eredményének felmérésébe, akkor azok a klinikai döntést jobban segítik, mint azok a mérések, amelyek egyszerűen monitorozzák a betegséget és a terápiát.

A mérésre különböző módszerek szolgálnak. Az egyik például azt méri, hogy a rheumatoid arthritisben, arthrosisban, derékfájásban szenvedő betegben miként tudatosul a betegség okozta fogyatékosság. Persze az volna az igazi mérés, amely nem uniformizált, nem ugyanazokat a kérdéseket teszi fel minden betegnek, hanem személyre szabott kérdéseket. Az ilyesfajta mérés következménye lehet, hogy az orvos, a gyógyító közösség változtat gyakorlatán. Persze, mindez elméletileg!

A reumatológiában 15–20 éve használják a kutatásban ezeket a méréseket, a klinikai gyakorlatokban azonban csak elvétve.

[Ref.: Elméletieskedő tanulmány. E tényt azonban a szerzők nem kísérlik meg elkendőzni, ami azt bizonyítja, hogy hiszen munkájukban. Az olvasót ne riassza el a lényegében spekulativ eszmefuttatás, mert az megszívlelendő tanulságokat tartalmaz, s a jövőben remélhetőleg képes előbbre vinni az orvosi gyakorlatot.]

Temesvári I. Péter

Stroke

A hyperglykaemia szerepe heveny stroke-ban. Kagansky, N., Levy, S., Knobler, H. (Knobler H. Metab. Service, Kaplan Med. Center, Rehovot, Izrael, 76100): Arch. Neurol., 2001, *58*, 1209-1212.

A stressz okozta hyperglykaemia diabetes nélkül is bizonyítottan növeli a myocardialis infarctus kórházi halálozását. A stroke megbetegedés sok tekintetben hasonlóságokat mutat a myocardialis infarctus sajátosságaival, és a hyperglykaemiát tekintve ugyancsak rosszabb betegséglefolyás várható ischaemiás stroke esetekben (embereken végzett megfigyelések alapján és állatokon végzett tanulmányok során). A diabetes, a diabetes nélküli hyperglykaemia és a stroke kimenetele közötti összefüggések azonban nem teljesen egyértelműek még, és olyan irányelvek sincsenek, amelyek a heveny agyi ischaemiás károsodások során az optimális glukózkontroll elérésére vonatkoznak.

Az izraeli szerzők irodalmi összefoglalóban próbálnak egységes irányelveket kialakítani az intézeti felvételek során észlelt hyperglykaemia kockázati szerepének megvilágítására. Két olyan nagyobb tanulmányt is idéznek, amelyek több száz heveny stroke-ban szenvedő beteg sorsára utalnak, közülük egy 1999-ben megjelent tanulmány végkövetkeztetése az, hogy 1259 nonlacunaris strokeban szenvedő beteg magasabb vércukorszintje egyértelműen rossz lefolyást jelentett 3 hónapos megfigyelés során (*Bruno A. és mtsai:* Neurology, 1999, *52*, 282-284.). Ezek a megfigyelések azonban csak a nonlacunaris stroke esetekre vonatkoznak, egyéb esetekben a rosszabb lefolyás nem bizonyítható egyértelműen, ezekben figyelembe kell venni az egyidejűleg adott alacsony molekulatömegű heparinok hatását és más egyéb tényezőket is. Haemorrhagiás stroke esetekre vonatkoztatva ugyancsak különbözőek a vélemények a hyperglykaemia súlyosbító szerepét illetően.

Állatkísérletekben a hyperglykaemia és acidosis közötti összefüggést számos adat erősíti, az intracellularis acidosis növeli a neuron- és gliakárosodást, mindezeken túl a hyperglykaemia súlyosbítja az oedemaképződést, a vér-agy gát sérülését és az infarctus haemorrhagiás átalakulását.

Ezekből az állatkísérleti adatokból az a következtetés vonható le elsősorban, hogy stroke esetén a kezdeti hyperglykaemia kivédésére inzulint kell adni, amelyik vércukorszint tartása hypoglykaemia kialakulása nélkül biztosan csökkenti a 4 hetes mortalitást. Ezért célszerű hyperglykaemiával járó (diabetes nélkül is) heveny ischaemiás stroke esetekben inzulinnal a magasabb vércukorszint egyensúlyban tartására törekedni és sűrű glukózmonitorozást végezni.

Iványi János dr.

Sürgősségi betegellátás

A sürgősségi betegellátás tervezése és gyakorlata. Edwards, N. (NHS Confederation, 25 Chapter Street, London SW 1P 4ND, Anglia): J. R. Soc. Med., 2001, *94 (Suppl. 39)*, 50-53.

A sürgősségi ellátás tervezése és irányvonalai: négy megtévesztés, két probléma és néhány lehetséges megoldás. A cikkben a szerzők azokat a félreértéseket vizsgálják, amelyek gyakran alátámasztják a sürgősségi ellátás tervezését az Egyesült Királyságban. A baleseti és sürgősségi tevékenységek nem homogének és ennek a rendszernek minden tényezőjét külön meg kell tervezni. A tervezetet módosítani kell a betegek növekvő elvárásai szerint. A rendszer számára fontos kihívás, hogy helyi hozzáférést biztosítson az egyre centralizáltabb sürgősségi ellátásban.

A kórházi felvételek 60%-a a sürgősségi osztályokon keresztül történik, és több mint 13 millió beteg keresi fel a sürgősségi (A és E, Accident and Emergency – baleseti, sürgősségi) osztályokat Angliában. Ezzel szemben, miközben néhány sürgősségi osztályon szervezett és pontos munkafolyamat van, hiányzik az információ, hogy a szükséges terveket és irányelveket stratégiai szinten kidolgozzák, megakadályozva azt, hogy a kulcsfontosságú döntések, amelyek alapján a sürgősségi ellátás formálódik, rosszak legyenek.

Ez a probléma nem egyedüli jellemzője a sürgősségi ellátásnak. Kevés nyilvánvaló tény létezik, amely alapján a kórház és az alapellátás sürgősségi ellátásának tervezését meg lehet oldani. Általában nem sikerül a

tényeket és a tapasztalatokat összegyűjteni, és a kormány képtelen azt a bázist megteremteni, amelyen a sürgősségi ellátás alapszik. Ismerve azt, hogy mennyi bizonytalanság van az elvekben és a helyi körülményekben, egy kidolgozott terv segítséget jelentene; következetesebbnek kell lenni az adatok gyűjtésében és ezek felhasználásában.

Megtévesztések: A nyilvánvaló tények hiánya mellett az irányelvek kidolgozói és tervezői hajlamosak megtévesztések alapján hozni döntéseiket.

1. Megtévesztés: a sürgősségi esetek mind fontosak és sürgősek. A sürgősségi ellátás széles spektrumú állapotokat fed, az egyszerű megbetegedéstől vagy sérüléstől kezdve, amelyek néha magától is meggyógyulnak a nagy sérülésekig vagy komolyabb megbetegedésekig, amelyek magasabb képzettségű szakembert igényelnek. Sajnálatos az, hogy a sürgősségi ellátás tervezésében az egyszerű állapotok elsőséget nyernek olyan esetekkel szemben, amelyek legalább olyan fontosak. Ez a mentésnek egy sajátos problémája. A mentők jelenleg dolgoznak olyan elképzeléseken, hogy osztályozzák a hívásokat és alternatívákat találjanak arra, hogy minden beteget kórházba vigyenek.

A sürgősségi felvételek különböző súlyosságú esetek széles spektrumát tartalmazzák, és a felvételi küszöb is több tényezőtől függ. A belgyógyászati típusú felvételek 14%-át alternatív módon lehet kezelni. Ezeket a felvételeket meg lehet előzni tapasztaltabb szakorvosok alkalmazásával, vagy a szakrendelők hálózatának fejlesztésével, jól szervezett diagnosztikai egységekkel, beutalási protokollok alkalmazásával, vagy az idült betegségek kezelésének javításával az alapellátásban.

Az alapellátásban túlzottnak tartják a sürgős hívásokat. Egy buckinghamshire-i tanulmányban a háziorvosok a hívások 40%-át szükségtelennek tartották. Véleményük szerint várhattak volna reggelig. Az esetek 70%-át felső légúti hurut, fülfájás, gastroenteritis vagy egyéb apróságok alkották.

2. Megtévesztés: A és E homogén szolgáltatás. A sürgősségi ellátás olyan különböző folyamatokból áll, hogy megkérdőjelezhető, van-e létjogosultsága ilyen formában történelmi okokból. Az A és E-ben kezeltek 16-40%-a kezelhető az alapellátásban. A sürgősségi osztály eljárásától függően további 10–15% arra használja az osztályt, hogy bejusson a kórházba. *Williams és mtsai* több osztályon végzett elemzése alapján az ott ellátottak nagy részben kevésbé sürgős esetek:

– Egy a százból súlyos sérülés.

– Egy a százból életveszélyes állapotú, ebből 75% súlyos betegség, 15% trauma és 3% gyógyszer-intoxikáció.

– Egy a négyből A és E kezelése szükségtelen.

– Egy hat vagy hétből nyer kórházi felvételt.

– Egy a négy vagy ötből gyermek.

– Egy a hétszázból meghal az A és E-ben.

Az A és E-be látogatók kezelhetőek lennének több helyen:

– Kis sérüléseket ellátó egységekben.

– Belgyógyászati vagy sebészeti vizsgálóegységekben.

– Néhány betegnél közvetlenül coronariaőrző egységekben.

– Alapellátási sürgősségi centrumokban.

– Hagyományos A és E osztályokon.

A sürgősségi osztályok lehetnek a legkevésbé alkalmasak e betegek nagy részének ellátására, akik gyakran sokat várakoznak, túlhajszolt és sok esetben kevésbé képzett személyzettel találkoznak, mint egyéb helyen.

3. Megtévesztés: gyakornokok alkalmazása az első vonalban a sürgősségi osztályon. Furcsa, hogy magasan képzett általános orvosok átadják betegeiket gyakornokok kezébe, és ezek a gyakornokok alkotják a frontvonalat. A tanácsadó szakorvossal ellátott A és E fejlesztése, az osztályos vizitek szervezése, szakorvos által vezetett vizsgálóegység és egyéb stratégiai lépések bevezetése indokolt ennek az állapotnak a megváltoztatására. Úgy látszik, hogy az Egyesült Királyságban többet alkalmazzák a gyakorló orvosokat ezen a helyen, mint egyéb egészségügyi szervezetekben. A kérdés az, hogy ez a helyzet mennyire tartható a jövőben a növekvő elvárások, a klinikai irányítás és az emelkedő perköltségek miatt.

4. Megtévesztés: a sürgősségi osztály működése kapacitásának közel 100%-os kihasználtságával hatékony. A nemzeti egészségügyi szolgálat hatékonyságának igazolására kényszerül abból a szempontból, hogy a közel 100%-os kapacitáskihasználtság a hatékony. Sok esetben a tőke fejlesztői feltételeznek több, mint 90%-os ágykihasználtságot. *Bagust és mtsai* arra mutatnak rá, hogy 85%-os ágykihasználtság fölött a kórház képtelen a beutalások ingadozását kezelni anélkül, hogy a tervezett beavatkozásokat törölje. Ez a gondolkodás túlterheli a dolgozókat az A és E-ben, ily módon ez tarthatatlan.

A válasz a teljes 100%-os kapacitás és a kapacitás visszaszorításának ellentmondására az, hogy növelni kell a hatékonyságot. Ezt pedig nehéz megvalósítani, mert vagy fokozott igény jelentkezik, vagy áthelyezési nehézségek a rendszer más részére, ami nagyobb zűrzavart idéz elő, mint ha lassabban működne. A helyzet még nehezebb: különböző gyorsaságú folyamatok keveredne össze, és egymást gátolják. Jó erre az autópálya példája: csúcsforgalom idején a sávok tartása és a kötelezős sebesség betartása enyhít a zavar keletkezésében. Ezeket nem vették figyelembe az A és E tervezésekor:

– Fontos elkülöníteni különböző sebességű és szükségletű folyamatokat.

– A rendszernek rendelkezni kell a megfelelő tartalékokkal, hogy az ingadozásokat tudja kezelni.

– A rendszerben a sorban állás problémái a rendszer másik oldalából erednek.

– Szükség van a szisztéma aktív irányítására, ami eddig nem volt jellemző.

Problémák:

1. Probléma: a környezet elvárásai és értékei. Világos, hogy a kórház vagy a sürgősségi osztály bezárásakor a környezet másképpen reagál, mint a politikusok, a tervezők, vagy pedig egyéb szakemberek. A környezet egyedei nem fogadják el azt a tényt, hogy távolabb történő utazás vagy a betegszállítás a végeredmény rovására mehet, vagy pedig a központosítással az eredményen lehet javítani. A sürgősségi ellátás tervezői meggyőző tényeket keresnek, amikor a kézenfekvő tények nem elég meggyőzőek. A véleménykülönbségeket az emberek és a politikusok között különösen nehéz áthidalni a négy-ötéves választási ciklusban.

2. Probléma: változtatások az egészségügyi személyzetben, kórházak nagyságában és szerkezetében. Az újabb útmutatókban a JCC (közös szakorvosi bizottság) javasol olyan intézményeket, amely sokkal nagyobb népességet lát el, mint eddig. Szükségessé teszi ezt a szubspecializáció terjedése, az alorvosok munkaidejének korlátozása és a specialisták alacsony száma. Az útmutató abban segít, hogy egy kórházi hálózat hogyan tud hatékonyan működni. Sajnálatos módon a gyermekgyógyászok egy fekvő intézetet javasoltak ötszázezer lakosonként, szemben a többi szakorvosi bizottsági taggal, akik inkább egy hálózat fejlesztésére támaszkodnának, ahol helyi hiányosságok vannak. Az esetek többségében a szülészeti esetek központosítását, az A és E korlátozást és a közvélemény igénye szerint napi 24 órás gyermekgyógyászati ügyelet felállítását javasolták. Mindkét megoldás vitatható, hisz kórházi ágyháttér nélkül kórházi állás nem lehet.

Néhány megoldás: Át kell gondolni az egészségügyi szervezetet az Egye-

sült Királyságban, hogy szervezettebb, határozottabb, az emberek szükségleteihez jobban alkalmazkodó és hatékonyabb, elegendő kapacitástartalékkal rendelkező szervezet alakuljon ki az ingadozások kezelése érdekében.

Sok fontos változtatásra van szükség:

– Ösztönözni kell az öngyógyítást. El kell látni a népességet megfelelő információkkal.

– Engedni kell a mentőknek egy osztályozó diszpécserrendszer kialakítását, hogy szélesebb körű ellátást nyújtsanak.

– Tovább kell fejleszteni az alapellátást, különösen az idült betegek kezelésében. Az alapellátás segítséget tud nyújtani a súlyos betegek nyilvántartásában.

– A sürgősségi ellátás minden résztvevője – beleértve az alapellátást is – dolgozzon ki közös diagnosztikai és kezelési protokollokat. Nem logikus, hogy az Országos Egészségügyi Szervezet minden részében más protokollokat használnak, a befogadó osztályokon protokollok sincsenek.

– Komoly erőfeszítéseket kell tenni, hogy a kisebb betegségek és sérülések ne kerüljenek az A és E-be. Ez egyre szükségesebbé válik a „Royal College guidance" határozatai és egyéb nyomások miatt. Továbbra is szükséges lehet a súlyos beteg kezdeti kivizsgálása és kezelése a sürgősségi osztályon. A jövő fejlődésének útja, hogy ezek ellátására és kezelésére külön egységeket kell létrehozni a sürgősségi osztályon.

– Sürgős ellátást engedélyezni kell az otthonokban, a helyi rendelőkben, ápolási otthonokban, és több más helyen, a szükségtelen kórházi beutalások megelőzése érdekében.

– A súlyos betegségek és sérülések kezelését képzett és gyakorlott szakorvosokra kell bízni.

– A sürgősségi ágyakat el kell különíteni az elektív (tervezhető) ágyaktól a közvetlen sürgős esetek kivételével. A sürgősségi osztályok megfelelő kapacitással kell, hogy rendelkezzenek. Külön figyelemmel kell kísérni a sürgősségi osztályon dolgozó személyzetet a túlterhelés és a feszültség okozta negatív hatások miatt.

– Hangsúlyt kell fektetni arra, hogy a sürgősségi ellátást egységes rendszerként kell kezelni és nem különböző független egységenként.

[Ref.: A cikkben a szerzők hasonló problémákat tárnak fel, melyek hazánkban is léteznek. Nagyrészt a Magyar Sürgősségi Orvostani Társaság egyetért megállapításaikkal. Megjegyzendő, hogy az ország egyes részein (Szabolcs-Szatmár-Bereg megye, Fejér megye) komoly törekvések vannak a sürgősségi rendszer kialakítására, van ahol 20 éve működik már sürgősségi osztály. Nagy kár, hogy a korábbi sürgősségi program fejlesztése napjainkban lelassult, remélhetőleg a jövőben egy egységes Magyar Sürgősségi Ellátó Rendszer alakul ki az állampolgárok érdekében, valamint a kórházi osztályok megkímélése érdekében is, ez jogos elvárás a társadalom és az egészségügy részéről is.]

Pikó Károly dr.

Szerzett immundeffektus – AIDS

Ajánlások és távlatok az antiretrovirális terápiában. Draenert, R., Goebel, F. D. (Infektionsambulanz der Med. Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, Pettenkoferstr. 8/a 80336 München, Németország): DMW, 2001, *126*, 539-543.

A közlemény összefoglalja az antiretrovirális gyógyszeres kezelés jelenlegi helyzetét és – ha kevésbé részletesen is – bemutatja a terápiás fejlődés már kialakult újabb lehetőségeit (a mindkét típusú reverz transzkriptáz és a proteázinhibitorokat).

A három csoportba tartozó 6, 3, illetve 6 gyógyszer adagolását, mellékhatásaikat, kombinálási lehetőségeiket a rövid szöveges rész mellett kitűnően áttekinthető táblázatban foglalták össze. Kiemelik, hogy bármelyik készítmény monoterápiában alkalmazva nagy lesz a rezisztens mutánsok kialakulásának veszélye. Ezért a hármas kombinációt javasolják.

A HIV-fertőzések kezelését két részben tárgyalják: a krónikus és az akut fertőzöttek szempontjából.

A krónikus fertőzöttek csoportját a klinikai kép alapján további két csoportba sorolják. A gyógyszerterápia indikációja a második csoportban azoknál a betegeknél, akiknél már jelentkeztek tünetek (például soor, az általános állapot romlása, thrombocytopenia vagy AIDS), abszolút javallt.

A krónikus betegek első csoportjánál – ide a tünetmentesek tartoznak – a gyógyszeres kezelés indikálása már összetettebb. Azokban az esetekben, amikor a CD4+ sejtek száma 200/1 alatt van, erősen fokozódik az opportunista fertőzések veszélye. Ezért kezelésüket még időben kell elkezdeni. Ugyanakkor arra is emlékeztetnek, hogy az erősen aktív antiretrovirális kezelés (HAART) számos mellékhatás kockázatával jár. Így például az életminőség romlása, gyógyszer-rezisztencia kialakulása, az immunrendszer irreverzíbilis károsodása. Mindezeket figyelembe véve a gyógyszeres kezelést lehetőleg a 350/1-nél magasabb CD4+ értékek esetében javasolják.

Az akut HIV-fertőzés primer ellátását a diagnózis felállítása nehezíti: a klinikai kép nagyon gyakran grippével azonos, vagy ahhoz nagyon hasonló formában jelenik meg, de sok esetben még ezek a tünetek is hiányoznak. A korai diagnózis azért (is) nagyon fontos, mert antiretrovirális kezelés nagymértékben segíti a HIV vírus elleni immunválasz kialakulását.

A jelenleg ajánlott – és jónak tartott – valamint a vizsgálat alatt álló kombinációs kezelések sémáit, az egyes kombinációk előnyeit és hátrányait ugyancsak jól áttekinthető táblázat mutatja.

A tanulmányozás alatt – az egyik hármas kombinációban (sidovudin, lamivudin és abacavir) a gyógyszereket egy tablettában kiszerelve vizsgálták – (ez ideig) jó terápiás eredményeket regisztráltak.

Az antivirális terápia célja a vírus szaporodásának teljes leállítása. Ha ezt a gyógyszeres kezeléssel nem lehet elérni, az a terápia kudarca. Ez sajnos gyakori, ez történik az esetek 40–70%-ában. Megoldására több lehetőséget javasolnak: például gyógyszerváltást vagy a kialakult rezisztencia ellenére a gyógyszeres kezelés folytatását. Hivatkoznak egy tanulmányra, amelynek szerzői arról számoltak be, hogy a gyógyszeres kezelés folytatásával ilyen esetekben is – mind immunológiai, mind virológiai szempontból – javulást értek el.

További problémát jelent, hogy a naponta beveendő gyógyszerek nagy száma és mellékhatásaik az életminőséget negatívan befolyásolják, és ez erősen rontja a compliance-t. Ennek ellensúlyozására javasolják a kezelés időnkénti megszakítását (a megszakítás feltételeit is tárgyalják).

Befejezésként röviden értékelik az iv. és subcutan adott interleukin-2-kezelés eddigi eredményeit: növekszik a CD4+ sejtek, a természetes killersejtek, a T- és a B-sejtek száma, de beszámolnak a gyakori mellékhatásokról is (izomfájdalmak, fáradtság, ízületi fájdalmak, láz). Az eddig elért eredményeket nem tartják egyértelműnek, további klinikai vizsgálatokat tartanak szükségesnek.

Az új kutatási irányzatok a HIV és a sejtmembrán fúzióját gátló gyógyszerek előállítását tűzték ki célul. A születendő gyógyszercsoport egy tagja – a glikoprotein inhibitor T-20 – már a klinikai vizsgálati fázisban van. Az eddig elért terápiás eredmények és jó tolerálhatósága alapján sokat ígérőnek tűnik.

Az újabb terápiás lehetőségek szignifikánsan meghosszabbították a HIV-fertőzöttek életét. Az eredmények javításának egyik további záloga a kezelési módok gondos megválasztásában rejlik.

Nagy Gábor dr.

Szív és keringési betegségek

A lakóhelyi környezet és a koszorúér-betegség incidenciájának összefüggései. Roux, A. V. D., Merkin, S. S., Arnett, D. és mtsai (Division of General Medicine, Columbia Presbyterian Medical Center, ad290@columbia.edu, USA): N. Eng. J. Med., *345*, 99-106.

A szomszédság szocioökonomiai környezetként igazoltan befolyásolja az egyén egészségi állapotát és mortalitását, csakúgy, mint az olyan egészségünket befolyásoló magatartásformákat, mint a dohányzás, az étkezési szokások és a testedzés. Ez a hatás úgy tűnik, nem mutat összefüggést az egyén szocioökonomiai helyzetével. A szerzők vizsgálatuk során arra kerestek választ, vajon a szomszédság, a lakókörnyezet jellemzői befolyásolják-e a koszorúér-betegség előfordulását az USA 4 különböző régiójában élő férfiak és nők között.

1990 és 1997 között 615 koszorúér-betegséggel kapcsolatos esemény fordult elő a vizsgált 13 009 személy között. A korhoz igazított előfordulási gyakoriság 7,3/1000 év-személy volt a fehér férfiak, 2,3 a fehér nők, 8,0 a fekete férfiak és 4,5 a fekete nők között. Azok a személyek, akik az alacsonyabb keresetű és iskolázottságú csoportba tartoztak, nagyobb arányban voltak veszélyeztetettek. Összehasonlítva a hátrányos helyzetű környezetben élőket az előnyösebb csoporttal, 70–90%-kal magasabb volt az előbbiben a koszorúér-betegség rizikója a fehér népességben és 30–50%-kal a fekete lakosság körében. A hátrányos környezetben élők rizikóprofilja is jelentősen rosszabb volt a jobb környéken élőkénél.

A lakókörnyezet különbözhet a dohányreklámok elhelyezési gyakoriságában, az egészséges táplálékok elérhetősége, a sportolási és pihenő lehetőségek számában, a krónikus stressz jelenlétében (zaj, erőszak, szegénység) is. Bár a szerzők adataik alapján összefüggést találtak a lakókörnyezet és a koszorúér-betegség gyakorisága között, mégis hangsúlyozzák az oki összefüggések komplex voltát, és felhívják a figyelmet arra, hogy a növekvő társadalmi és gazdasági különbségek növekvő egészségi állapotbeli különbségeket is gerjesztenek.

Tolnay Edina dr.

A pulmonalis hypertonia diagnosztikája. Ewert R., Wensel, R. (Deutsches Herzzentrum Berlin, Abt. für Herz-, Thorax- und Gefässcheurgie, Augustenburger Platz 1. 13353 Berlin, Németország): DMW, 2001, *126*, 303-307

A kisvérköri nyomásemelkedést pulmonalis hypertoniának nevezik. Mivel az emelkedett kisvérköri vérnyomás jelentős hatással van az életminőségre és a várható élettartamra, nagy jelentőségű az idejében történő felismerés, és a helyes kezelés megválasztása.

A szerzők a cikk elején részletes táblázatot közölnek a pulmonalis hypertonia (továbbiakban PH) osztályozásáról.

A PH-t öt csoportba osztották: az első csoportot arteria pulmonalis hypertoniának nevezték, ezt a magyar gyakorlatban preacapillaris hypertoniának nevezzük.

A második csoportnak vena pulmonalis hypertonia nevet adtak, amit mi postcapillaris hypertoniának nevezünk. Ide sorolták a bal szívfél elégtelenségből vagy a mitralis billentyű betegségéből eredő kisvérköri nyomásemelkedést.

A harmadik csoportot a légzőszervi betegségekhez társuló hypertonia alkotja: krónikus obstruktív tüdőbetegség, interstitalis tüdőbetegség, alveolaris hypoventillatio stb.

A negyedik csoportba a thromboemboliás eredetű kisvérköri nyomásemelkedést sorolták.

Az ötödik csoportot a tüdőerek betegségei, gyulladásos elváltozásai alkotják. A szerzők határértékként 25 Hgmm pulmonalis átlagnyomást adtak meg nyugalomban, és 30 Hgmm-t terheléskor. A betegek funkcionális állapotával (NYHA stádium) összhangban 26–35 Hgmm között enyhe, 36–45 Hgmm között közepes, míg > 45 Hgmm nyomás esetén súlyos PH-ról beszéltek.

Klinikai tünetként légszomj, ascites, perifériás oedema jelentkezhet. Cyanosis, vagy óraüvegköröm jobb-bal shunt esetén látható. Hallgatózáskor fixáltan kettőzött, ékelt második hang, tricuspidalis regurgitatiókor holosystolés zörej hallható. A szerzők nem említették meg a beteg megtekintésekor szembeötlő epigastrialis pulzációt.

A noninvazív vizsgálatok közül a kétirányú mellkasfelvételt, elemezték. Felsorolták az elődomborodó pulmonalis ívet, a megvastagodott arteria pulmonalist, a Kerly-vonalakat, a tüdőkeringés cephalizatióját, de nem részletezték, hogy hogyan lehet már pusztán a mellkasfelvétel alapján elkülöníteni a praecapilláris és a postcapillaris hypertoniát. CT-vizsgálat során megemlítették a thrombus kimutatásának lehetőségét. Harmadikként felsorolják a szívultrahang-vizsgálatot, amellyel kimutatható a bal szívfél elégtelenség, a mitralis billentyű betegsége, valamint a jobb szívfél terhelés jelei, mint tág jobb szívüregek, paradox septum, nagy sebességű tricuspidalis regurgitacio, és esetleges shuntkeringés. A vizsgálatokat légzésfunkció és EKG egészíti ki.

A laboratoriumi vizsgálatok közül a parciális tromboplasztinidő, a protein C meghatározását, a hepatitisvírus kimutatását és HIV-szerológiát említették.

Sajnálatosan kimaradt a felsorolásból a vérgázanalízis, ami két okból fontos. Egyrészt a pulmonalis hypertonia gyakran jár respiratoricus acidosissal és hypochloraemiás alkalosissal, ami miatt az ilyenkor divatos furosemid csak megfontolással, és savanyító acetazolamiddal együtt adható, illetve a vérgázanalízis során észlelt parciális légzési elégtelenség a tüdőembolia diagnózisához segíthet.

A cikk végén a teljesség kedvéért röviden felsorolják az invazív technikákat is, megemlítve, hogy ezek már nem tartoznak az elsődlegesen elvégzendő teendők közé. A pulmonalis angiográfia esetleges thrombus vagy embolus következtében telődéskiesést mutathat, illetve a jobb szívfél katéterezés során pontos nyomásmérés végezhető, és a pulmonalis éknyomás segítségével elkülöníthető a praecapillaris és a postcapillaris hypertonia.

Kerkovits Gábor dr.

A pulmonalis hypertonia hosszan tartó gógyszeres kezelése. Ewert R., Wensel, R. (Deutsches Herzzentrum Berlin, Abt. für Herz-, Thorax- und Gefässchirurgie Augustenburger Platz 1., 13353 Berlin, Németország): DMW, 2001, *126*, 335-338

A pulmonalis hypertonia (PH) kezelése nagymértékben a betegség súlyosságától, és a háttérben meghúzódó betegségtől függ. Veleszületett elváltozások vagy billentyűhibák esetén sebészeti megoldásban kell gondolkodni. Az esetek többségében

azonban hosszan tartó gyógyszeres kezelésre kell berendezkedni.

A pulmonalis hypertoniában szenvedő betegek 30%-ában pulmonalis thrombusokat találtak, hypercoagulobilitas mellett. Ez vetette fel az antikoaguláns kezelés bevezetésének szükségességét. A hosszan tartó utánkövetéses vizsgálatok során szignifikánsan jobb túlélést találtak azoknál a betegeknél, akik tartós antikoaguláns kezelésben részesültek. PH esetén az INR-érték 1,5–2 közötti beállítását javasolják, míg thromboemboliás eredet esetén 2,5–3,5 között. Antifoszfolipid szindróma esetén az antikoagulálást thrombocytaaggregáció-gátlással kell kiegészíteni. Amennyiben veleszületett rendellenesség vagy vitium következtében gyakran észlelnek haemoptoét, a véralvadásgátló kezelést fel kell függeszteni.

Tartós oxigénkezelés képezi a PH terápiájának alapkövét. A kezelést akkor kell elkezdeni, amikor a parciális oxigénnyomás 60 Hgmm alá csökken. Naponta legalább 16 órás kezelésre van szükség. Mozgásukban nem korlátozott betegek esetében folyékony oxigént tartalmazó rendszert is lehet alkalmazni.

A gyógyszeres kezelés listáját a kálciumcsatorna-blokkolók vezetik. E gyógyszercsoport hátránya, hogy nem szelektíven tágítják az érrendszert, negatív inotróp hatásuk van, és fokozzák az oedemaképződést. A kezelés akkor eredményes, ha a pulmonalis nyomás és a vascularis ellenállás legalább 20%-kal csökken. Ezért a szisztémás vérnyomáscsökkentésnél szokásos adagnál nagyobb adagokat kell alkalmazni. Nifedipinből napi 120 mg-ra, diltiazemből napi 720 mg-ra is szükség lehet. ACE-gátlókkal egyelőre csak kisebb tanulmányok foglalkoztak. A nitrátok közül a molsidomin bizonyult ígéretesnek. Nem alakul ki vele szemben nitráttolerancia, és egyértelműen csökkentette a jobb szívfél nyomást. Per os adott prosztaciklin néhány esetben növelte a betegek terhelhetőségét. Szívglikozidok adását nem javasolják. Egyrészt súlyosbíthatják a vizelethajtó kezelés következtében kialakult hypokalaemiát, másrészt hypoxiás körülmények között nem is hatnak.

Kerkovits Gábor dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A monochorialis párok gyakorisága többes terhességekben. Chow, J. S. és mtsai (Benson C. B.; Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA): J. Ultrasound Med., 2001, *20*, 757-760.

A szerzők 1998. május és 2000. április között azt a 464 ikerterhest vizsgálták, akiket az első trimeszterben már ultrahanggal láttak. Az ikerterhességek között 332 kettes, 113 hármas, 16 négyes és 3 ötös iker volt. Az ikerterhességek több mint 3/4 része művi reprodukciós technikából származott. A 464 ikerterhességből 50 (10,8%) monochorialis volt. A monochorialis ikrek gyakrabban fordultak elő természetes fogamzás (28,2%), mint művi megtermékenyítés (5,4%) után.

A monochorialis ikreknek sokkal nagyobb a perinatalis morbiditásuk és halálozásuk, mint a singularis terhességből származóknak vagy a dichorialis ikreknek, a halálozásuk közel 25%-os. Fokozott a gyakorisága a méhen belüli retardált növekedésnek és a koraszülésnek. A blastocysta transfer gyakoribb terhességi rátát eredményez, mint a 2 vagy 3 nappal előbbi transzfer. A blastocysta transzfer után bekövetkezett terhességek között több a monochorialis iker mint az osztódási stádiumban bevitt vagy méhen belüli inseminatióval létrejött embriók.

Művi megtermékenyítés után a monochorialis párok gyakorisága nő a magzatok számának növekedésével: a kettes ikrekben észlelt 2%-ról a négyes és ötös ikrekben majdnem az esetek 1/3-ára. A monochorialis ikrek gyakorisága némileg nagyobb blastocysta transfer után, mint más reprodukciós technika esetén.

A szerzők konklúziója: a monochorialis ikrek viszonylag gyakoriak természetes módon fogamzott kettes ikrek között és háromnál több magzatos ikerterhességekben, amelyek művi technikával jöttek létre, de ritkák kettes vagy hármas reprodukciós technika utáni terhességekben.

Jakobovits Antal dr.

A Svédországban élő szomáliai asszonyok terhességének és szülésének minőségi vizsgálata. Essén, B. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynaecology, Lund University, University Hospital MAS, S-20 502 Malmö, Svédország): Br. J. Obstet. Gynaecol., 2000, *107*, 1507-1512.

A szerzők 15 svédországi városban élő 20–55 éves szomáliai asszony terhességét és szülését tanulmányozták. Svédországban 20 000 szomáliai él, és közöttük van a legtöbb munkanélküli. Az eddigi szüléseik száma 2 és 9 között váltakozott. Az utolsó szülés óta eltelt idő 6 hónap és 9 év között volt. Mindegyik terhes a svéd terhesgondozáson vett részt. A szomáliai terhesek az étrendjüket korlátozzák, hogy a magzatok ne fejlődjenek túl nagyra, a szülés könnyebb legyen és elkerüljék a császármetszést. A férfiak számára új volt, hogy részt vehettek a szülésnél. A szomáliai asszonyok közel 100%-a nemi szervi csonkításon esett át. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a csonkításnak nincs kapcsolata a kedvezőtlen szülészeti kimenetellel. Indiában, ahol a csonkítás nem szokásos, hasonlóképpen csökkentik a terhesek az étkezést a császármetszés elkerülése céljából.

Svédországban van a világon a legalacsonyabb perinatalis halálozási gyakoriság. A hetvenes-nyolcvanas évek vizsgálatai szerint a bevándorolt nőknél a perinatalis mortalitás nem volt gyakoribb. A szerzők ajánlják a kulturálisan érzékenyebb perinatalis felügyeletet.

Jakobovits Antal dr.

Szülés alatti méhrepedés veszélye, ha az anamnézisben császármetszés szerepel. Lydon-Rochelle, M., Holt, V. L., Easterling, T. R., Martin, D. P. és mtsa (Center for Nomen's Health Research Meilstop 357262, University of Washington, Seattle, WA 98195-7262, USA): N. Engl. J. Med. 2001, *345*, 3-8.

Az előzetes császármetszést követően a méh falán keletkező heg a következő szülésnél fokozza kockázatát a méhrepedés kialakulásának. 20 956 előzetes császármetszést követően szült nő adatait retrospektív módon vizsgálták a méhrepedés kockázatára. A betegeket 4 csoportba osztották: 1. A spontán megindult szülések esetében 5,2/1000 (56 eset), 2. a prosztaglandin nélkül indított szüléseknél 7,7/1000 (15 eset), 3. a prostaglandinnal indított szüléseknél 24,5/1000 (9 eset) 4. A szülés megindulása előtt /elektív/ végzett császármetszéseknél 1,6/1000 (11 eset) volt a méhrepedés előfordulási aránya. A fentiekből számolva a nem megindult szülésekhez viszonyítva a spontán megindult szülések relatív rizikója 3,3, az indított szüléseké 4,9, míg a prosztaglandinnal indított szüléseké 15,6-nek bizonyult. Az alkalmazott prosztaglandinok fajtáját a szerzők nem vizsgálták.

A leírt eredmények függetlenek voltak a terhesek egyéb betegségeitől, a terhesség azon szövődményeitől,

amelyek a szülés módját befolyásolnák, valamint a méhen előzetesen vertikálisan alkalmazott metszéstől.

Összefoglalva, a prosztaglandinok relatív rizikónövelő hatását kell kiemelni, amelynek pontos oka nem ismert, és lehetséges, hogy a különböző preparátumok szerint változó.

[Ref.: A fenti eredmények is rámutatnak a prostaglandinok esetleges veszélyeire a szülés indítással kapcsolatban előzetes császármetszés után. Ezért előtérbe kell kerüljön más technikák alkalmazása, amelyek között talán legeredményesebb a méhnyak ballonkatéteres érlelése.]

Siklós Pál dr.

Traumatológia

Hasi ultrahangvizsgálat terhesek fedett hasi sérülésében. Goodwin, H., Holmes, J. F., Wisner, D. H. (Dept. Intern. Med. Div. Emerg. Med. Dept. Surg. Sect. Trauma Surg. Univ. California, Sacramento, USA): J. Trauma, 2001, *50*, 689-694.

A sürgősségi részlegen 208 terhes sérült közül 127-en történt hasi ultrahangvizsgálat. Hétnek volt hasi sérülése, közülük 6-nak haemoperitoneummal, amelyet 5 ízben az ultrahang kimutatott.

A 120, hasi sérülést nem szenvedett sérült közül az ultrahang 117-ben volt negatív, egyben (serosus folyadék a hasüregben) a laparatomia volt negatív, kettőben a kórlefolyás beavatkozás nélkül zavartalan volt. A vizsgálatra a beavatkozás utáni első félórában került sor.

A terhesek közül 19 az első, 49 a második, míg 59 a harmadik trimesterben volt. Négy volt shockban. Egy anyai és négy magzati halálozás következett be. A hasi sérülést szenvedettek közül 5 volt a harmadik trimesterben. A négy shockos állapotban érkezett közül csak annak a kettőnek volt hasi sérülése, akikben az ultrahangvizsgálat pozitív volt.

A sérülést kiváltó ok 90 ízben gépkocsibaleset, 24-ben verekedés, 7-ben gázolás, 4-ben elesés, míg 1–1-ben motorkerékpár, illetve kerékpárbaleset volt.

A sürgősen végzett ultrahangvizsgálat eléggé megbízhatónak bizonyult terheseken, emellett könnyen és gyorsan elvégezhető vizsgálat, nem teszi ki sugárzásnak a magzatot, így jelentős a szerepe terhesek hasi sérülésének kimutatásában.

Kazár György dr.

Halálozás és sérülés háztüzek esetén. Istre, G. R., McCoy, M. M., Osborn, L. és mtsai (Balesetmegelőzési Központ, Dallas, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1911.

A népességi adatokon alapuló surveillance módszerrel vizsgálták a szerzők Dallas városában az 1991 és 1997 között előfordult háztüzek (lakás- és lakókocsitüzek kivételével) adatait, különös tekintettel a sérültekre és a halottakra. Az ambulanciák, az egyetlen égési osztály, a meghaltak boncolási és a tűzoltóság ezen tüzekre vonatkozó jelentéseit vették alapul. A vizsgált időszakban 7190 háztűz során 223 sérülés történt, ebből 91 volt halálos. Ez az adat 5,2 sérültet, 2,1 halottat jelent 100 000 lakosra számítva évente. Több volt a férfi sérült, mint a nő. Magasabb volt a színesbőrűek száma: 9,7, a 3,5 fehér lakossal szemben 100 000 laksora számítva. A 65 éven felüliek közül 11,3 jut 100 000 lakosra 4,4 fiatalabbal szemben. A 65 éven felüliek mortalitása 53,4%, a 10 évnél fiatalabbaké még magasabb: 66%!

A tüzek okait tekintve 25,5% a gyújtogatás (szándékos vagy gondatlan), ami igen magasnak tűnik. Az elektromos vezetékek és készülékek, a fűtőberendezések, a főzés, dohányzás, a gyermekek tűzzel játszása csökkenő arányban szerepel, de 20,6%-ban nem sikerült az okot kimutatni. 4880 esetben, a nem gyújtogatásból redő tüzek 91,1%-ában lehetett adatokat szerezni a füstérzékelőről: 1480 házban (30,3%) volt legalább egy, ezek közül 1061 (71,7%) működött a tűz alkalmával; ez azt jelenti, hogy az égő házak 21,7%-ában volt működő füstérzékelő. A sérültek száma 8,7-szerese volt a füstérzékelővel el nem látott házakban, az ellátott házakban égettekének.

Vizsgálták még a népszámlálási adatok alapján az összefüggést a sérültek éves jövedelme és száma között. Azt a meglepő tényt találták, hogy az alacsony jövedelműek sérülési esélye húszszorosa a magasabb jövedelműekének, ez a tűzesetek nagyobb száma és a magasabb sérülési arány következménye.

A tanulmányszerzők által is elismert néhány hiányossága: nem vizsgálták az alkohol (kábítószer?) szerepét, a füstérzékelők adatai nem teljesek, bizonytalan, hogy mennyi működött a tüzek során, néhány sérült személy kikerülhetett az adatszolgáltatásból, a jövedelmi adatok csak átlagot adtak és csak az 1990-es adatokat használták fel, végül több tényező együttes hatását sem vizsgálták. Ennek ellenére sikerült megállapítani a magasan veszélyeztetett csoportokat: színesbőrűek, idősek, gyermekek és az alacsony jövedelműek. A teendők is nyilvánvalók: a halálesetek megelőzésére mindent meg kell tenni: füstérzékelők beszerelését, a veszélyeztetettek nevelését, oktatását, felvilágosítását, sőt tűzoltó készülékek felszerelését is javasolják.

Ménesi László dr.

Tüdőgyógyászat

Belégzési kapacitás, dinamikus hiperinfláció, légszomj és teljesítmény a 6 perces gyaloglás során krónikus obstruktív tüdőbetegeken. Marin, J. M. és mtsai (Hosp. Miguel Servet, E-mail: bcelli@cchcs.org): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 163, 1395.

A COPD-s betegek életét korlátozó fő ok a terhelésre beálló légszomj. Ennek ismert oka a központból fokozott légzés és a kedvezőtlen légzőizommőködés a dinamikus hiperinfláció következtében. Ez utóbbit a terhelés alatt nem könnyű reprodukálható módon mérni. A terheléses dyspnoe kiváltására a hatperces járástávolság bevált és egyszerű módszer, a megtett távolság leginkább a FEV_1-gyel és a nyugalmi diffúziós kapacitással arányos. A jelen vizsgálódás tárgya az, hogy vajon a hatperces járásteszt alatt kialakul-e dinamikus hiperinfláció, és mennyiben ez a teljesítménycsökkenés oka?

Az asthmás komponens nélküli, stabil állapotú COPD-s betegek, akik között enyhe hypoxaemiás és enyhe hypercapniás beteg is volt, a hat perc alatt átlagosan 439 (212–771) métert tettek meg. A megtett táv jelentősen korrelált a FEV_1-vel és FVC-vel, a légcsapda nagyságára utaló RV és RV/TLC-vel, negatívan a DLCO-val. A lépcsős regressziós elemzés azt mutatja, hogy a funkcionális dyspnoe MRC-skálával mért értéke és a DLCO jelzi legmegbízhatóbban a várható hatperces távot, amelyhez az inspirációs kapacitást is hozzáadva a variancia 51%-át magyarázza e három paraméter és a FEV_1 ezt már alig növeli.

A terhelés alatt a legtöbb beteg légszomjat érzett (tízfokú Borg-skála), melynek nagysága a nyugalmi MRC-vel korrelált és kisebb mértékben az inspirációs rezerv terhelés alatti csökkenésével.

Ez utóbbi egyszerű mérését spirométerrel végezték el olymódon, hogy a terhelés után is a legmélyebb kilégzést

követő legnagyobb belégzést kértek a betegektől. A mért érték valódiságát induktancia-pletizmográfiás és spirometriás együttes méréssel igazolták.

Szemben az egészséges emberrel, aki a terhelés kezdetekor a légzésmélység fokozásával jut több levegőhöz, majd a nagyobb terheléskor növeli a légzésszámot, a COPD-s a terhelés kezdetekor is csak légzésszámfokozással válaszolhat.

A tanulmány azt bizonyítja, hogy a gyaloglásteszt is hiperinflációt vált ki a COPD-s személyeken; ez egy egyszerű spirometriás méréssel kimutatható, másrészt, hogy a dyspnoe mértéke arányban áll a hiperinflációval, az inspiratorikus kapacitás csökkenésével.

Apor Péter dr.

A gastrooesophagealis reflux (GER) tüneteinek gyakorisága krónikus obstruktív légzőszervi betegségben (COPD) szenvedők esetében. Mokhlesi, B. és mtsai (Division of Pulmonary and Critical Care, Louis A. Weiss Memorial Hospital/University of Chicago, 4640 North Marine Dr, Suite 5700, Chicago, IL, USA): Chest, 2001, *119*, 1043-1048.

Asthmában légzőszervi tünetek és a GER kapcsolata közismert, COPD-ben azonban ezt az összefüggést eddig nem vizsgálták. Ezért a szerzők 100 COPD-s és 51 kontroll esetében vizsgálták, hogy mennyi a GER tüneteinek prevalenciája a két csoportban, illetve, hogy van-e összefüggés a GER tünetei és a légúti obstrukció súlyossága között. A vizsgálatot kérdőíves módszerrel végezték.

Azt találták, hogy a COPD-s csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a gyomorégés és a regurgitatio, illetve nagyobb arányban fordult elő krónikus köhögés és dysphagia, mit a kontrolloknál. A szignifikánsan gyakoribb GER-t észlelő COPD-s betegek egynegyedében összefüggés volt a légzőszervi tünetek és a reflux között, míg a kontrollcsoportban ilyen összefüggést nem lehetett kimutatni. A GER-tünetek gyakoribbak voltak azokban az esetekben, amelyekben a FEV_1 50% vagy kevesebb volt. A COPD-s betegek GER-tünetes, illetve tünet nélküli csoportjában a légzésfunkciós értékek azonosak voltak.

A vizsgálat alapján megállapítják, hogy bár a GER-tünetek és a COPD együttes előfordulása gyakori, közöttük egyértelmű oki összefüggés nem állapítható meg.

Károlyi Alice dr.

Kórházi – nosocomialis – pneumonia (HAP). Rizikófaktorok, mikrobiológia, kezelés. Lynch, J. P. (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, The University of Michigan Medical Care, 3916 Taubman Center, Ann Arbor, MI 48109, USA): Chest, 2001, *119*, 373S-384S.

A nosocomialis fertőzések 15%-a pneumonia, ami a hospitalizáltak 0,5–2%-át érinti. A HAP mortalitása meghaladhatja a 30%-ot. Az azonnal elkezdett hatásos antibiotikus kezelés a prognózist javítja.

A HAP leggyakoribb okai: Gram-negatív baktériumok (*Pseudomonas aeruginosa* – Ps. ae, *Enterobacter, Acinetobacter* – A.b., Gram-negatív bélbaktériumok) 55–85%, Gram-pozitív coccusok 30–40% és a megbetegedések 40–60%-a polimikróbás eredetű. A releváns patogének ismerete jelentősen megkönnyíti az empirikus, illetve a célzott antibiotikus kezelés megválasztását.

A HAP rizikófaktorai: 48 óránál hosszabb gépi lélegeztetés (MV), az előzetes antibiotikum-használat, az intézet/osztály rezisztenciaviszonyai, a kórházi/intenzív osztályi tartózkodás hossza, súlyos egyidejű betegségek, ARDS vagy más egészségi probléma.

A kórházi tartózkodás hossza a legvalószínűbb kórokozó megállapításához nyújthat segítséget. A korai HAP (a kórházi tartózkodás első 4 napján lép fel) esetében általában területen szerzett patogén, míg a késői HAP (5 napos vagy hosszabb kórházi tartózkodás után keletkezik) esetén Gram-negatív bacilusok (Ps. ae., Enterobacteriaceae, A. B.), vagy meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) oki szerepe valószínű.

A megelőző széles spektrumú antibiotikus kezelés komoly rizikó Ps. ae., MRSA, A.B. és általában rezisztens mikroorganizmussal történő kolonizáció/infekció vonatkozásában. Nehéz megítélni az MV szerepét a HAP gyakoriságában. Általánosságban elmondható, hogy amennyiben lehetséges, a noninvazív lélegeztetési technikákat kell előnyben részesíteni. Az oropharyngealis és trachealis kolonizáció egyértelműen növeli a HAP gyakoriságát, azonban a gastrointestinalis kolonizáció nem.

A megelőzés vonatkozásában igen fontos a vizsgálati és terápiás eszközök megfelelő fertőtlenítése, valamint az alapos kézmosás. Kitüntetett figyelmet kell fordítani a nosocomialis sinusitis lehetőségére, és fennállása esetén meggyógyítására minden eszközt igénybe kell venni. Az ARDS-ben szenvedők 7 napnál hosszabb gépi lélegeztetése esetén a HAP gyakorisága 34–60%. Ezen esetekben a differenciáldiagnózis nehéz.

A profilaktikus antibiotikus kezelés megítélése nem egységes. Egyesek szerint van protektív szerepe, mások szerint nincs. Klinikai vizsgálatok szerint egyes esetekben (például fejsérültek) a rövid profilaktikus antibiotikumkezelés javítja a prognózist. A profilaktikus antimikróbás terápia liberális alkalmazása, illetve egyéb megelőzést célzó eljárások (például fogpaszta stb.) előnyös hatása nem bizonyított.

A HAP kezdő kezelése a megbetegedés prognózisát egyértelműen meghatározza. Az empirikus (a tenyésztési/gyógyszer-érzékenységi eredmény megérkezésének idejéig alkalmazott) terápiának olyan széles spektrumúnak kell lenni, hogy lehetőség szerint minden szóba jöhető kórokozó ellen hatásos legyen. Ezt az anamnézis és a klinikai állapot alapján kell megválasztani, mérlegelve, hogy az alkalmazni kívánt terápia hatásos legyen-e Ps. ae.-ra és egyéb rezisztens kórokozókra, vagy sem. Általános vélemény szerint késői HAP esetén mindig Ps. ae.-ra is hatásos kombinált kezelést (antipseudomonas hatású béta-laktám antibiotikum + aminoglikozid vagy fluorokinolon) kell alkalmazni egészen addig, amíg a Ps. ae. oki szerepe kizárható.

Károlyi Alice dr.

A pneumonia nem antibiotikus kezelésnek lehetősége. Citokinek és a szervezet védekezőképessége. Nelson, S. (Luisiana State University Health Sciences Center, Department of Medicine, Section of Pulmonary/Critical Care Medicine, 1901 Perdido St, Suite 3205, New Orleans, LA 70112, USA): Chest, 2001, *119*, 419S-425S.

A tüdő a környezettel érintkező legnagyobb epithelialis felület. Normális körülmények között a felső és alsó légutak jelentős por-, illetve mikroorganizmusexpozíciónak vannak kitéve, de a sterilitást a tüdő védekező mechanizmusai biztosítják.

A veleszületett védekezőmechanizmusok legfontosabb feladata a mikroorganizmusoknak a légutakból történő eltávolítása. Az ún. korai clearence-t a kettős phagocitarendszer – alveolaris macrophagok, polymorphonuclearis leukocyták (PMNs) – végzi. A légúti gázcserét biztosító területek első vonalbeli védelméért az alveolaris macrophagok felelősek, mivel képesek megindítani a gyulladásos folyamatokat. Ennek eredményeképpen a

tüdőben felszaporodnak a PMN-sok. A PMN-sok légúti koncentrációját elősegítő anyagok a komplementek, arachidonsav-metabolitok (leukotrién B), kemotaktikus peptidek (interleukin – IL = 8) és citokinek.

Az immunválasz cellularis komponenseinek (macrophagok, neutrophilek) együttműködésére van szükség a megfelelő védekezéshez, a folyamat lokalizálásához és mértékének kontrollálásához, valamint a felszívódáshoz. Ebben fontos szerepet játszanak a citokinek. A citokinek több helyen képződnek a szervezetben, és jelentős szerepük van a fiziológiás, illetve patofiziológiás védekezésben. Ezek alapján feltételezhető, hogy a jövőben bizonyos citokineknek szerepük lesz a súlyos pulmonalis fertőzések kezelésében.

Károlyi Alice dr.

Urológia

A vesekövesség megelőzése. Pearle, M. S. (Dept. Of Urology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA): Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2001, *10*, 203-209.

Az ismételt vesekőképződés gyakori azokban a betegekben, akikben már egyszer előfordult vesekő. Az érintett betegek számát érzékelteti a cikkben közölt adat, miszerint az Egyesült Államokban a lakosság kb. 12%-ának életében legalább egyszer volt veseköves rohama. A vesekőképződés megelőzése tehát sokakat érintő probléma.

A szerző cikkében összefoglalja a kérdéskör jelenlegi állását. Elsőként a diétás próbálkozásokat veszi sorra. Több tanulmány elemezte ezt a megelőzési lehetőséget. Ezekben az esetekben állati fehérjék, nátrium, kalcium, oxalát és aszkorbinsav csökkent bevitelét vizsgálták. A szerző egy nemrég lezárult tanulmány eredményeit ismerteti. Ebben a vizsgálatban a betegeket két csoportba osztották (első csoport 113 fő, a második 94 fő). Az első csoportban részletes diétás tanácsokat adtak a betegeknek metabolikus viszonyaik részletes elemzésének függvényében. A másik csoport betegei csupán általános diétás ismertetést kaptak. Hároméves követés során az első csoportban a veseköves epizód ismétlődése jelentősen kisebb számban fordult elő (7% vs. 23%).

A fokozott folyadékbevitel hatását régóta vizsgálják, azonban kevés elérhető adat szól tényleges effektusáról. A szerző *Borghi és mtsai* vizsgálatát említi. Ennek során 12 egészséges és 15 veseköves beteg kapott meghatározott mennyiségű folyadéklökést, melyet követően 8 órás éjszakai vizeletgyűjtés történt. A gyűjtött vizelet mennyisége hasonló volt a két csoportban. Vizsgálták a Ca-ürítést, az ún. oxaláttoleranciát (in vitro a vizelethez adható oxalát mennyisége) és az ún. makromolekulájú inhibitorok mennyiségét.

Azt találták, hogy a fokozott folyadékbevitel csökkentette a Ca-ürítést, növelte az oxaláttoleranciát, ugyanakkor nem csökkenti az inhibitoros makromolekulák aktivitását.

Ugyanez a munkacsoport 199 idiopathiás kalciumkőképző beteget vizsgált két csoportra osztva őket. Az egyik csoportnak 2 l-nél nagyobb folyadékbevitelt javasoltak, a másik csoport nem kapott diétás utasítást. Öt éven keresztül követték a betegeket, folyamatosan regisztrálva a napi folyadékürítésüket és a veseköves epizódokat. Az első csoport átlagos vizeletürítése mindvégig 2 l/nap felett volt, míg a második csoport átlaga 1,3 l/nap alatt volt. Az első csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a köves rohamok jelentkezésének száma és a rohamok közti időintervallumok is hosszabbak voltak. Történtek vizsgálatok a folyadék minőségére nézve is. Tea, sör és bor esetében különböző mértékben ugyan, de a kőképződés csökkenését találták.

Gyógyszeres megelőzés szempontjából a tiazid típusú diuretikumok, allopurinol, citrát, foszfát és magnézium jöhet szóba.

A tiazidok a kalciumkiválasztást csökkentik a disztalis tubulusokon fokozva a kalciumreabsorptiót. Több tanulmány is igazolta a hatásukat, azonban a gyógyszer dózisában és adásának tartalmában eltértek egymástól a tanulmányok. Két tanulmány nem mutatott ki megfelelő hatékonyságot, ezekben azonban a követési idő rövid volt (2 év). A hypothiazidkezelés azonban megfelelő kálium-citrát adásával kell, hogy társuljon. Több tanulmány bizonyítja az allopurinol hatékonyságát.

A kálium-citrát egy randomizált tanulmányban 72%-kal csökkentette az ismétlődő köves epizód jelentkezését, szemben a placebót kapott betegekkel (20%). A citrát gátolja a kalcium-oxalát és -foszfát kicsapódását a vizeletből.

A foszfátok csökkentik a kőképződést, az aktív D-vitamin-képződésre gyakorolt csökkentő hatásuk révén.

A magnézium kedvező hatása még kevéssé vizsgált. Bár *in vitro* tanulmányokban gátolja a kalcium-oxalát és -foszfát sók kiválását, két *in vivo* vizsgálatban nem sikerült ezt igazolni.

További kérdés, hogy a diétás utasítások és a gyógyszeres kezelés között van-e különbség, azaz kell-e gyógyszert adni a vesekő megelőzése céljából.

Egy tanulmányt idéz a szerző, melyben három csoportot képeztek: az egyik csoport a metabolikus állapotának megfelelő gyógyszeres kezelést, a második csoport diétás utasításokat, míg a harmadik csak általános útmutatót kapott. Az ismételt kőképződés előfordulása a legalacsonyabb az első csoportban volt. A szerző véleménye az, hogy a nagy rizikójú betegeknél a gyógyszeres profilaxis mindenképpen fontos.

A célzott és nem célzott gyógyszeres kezelés hatékonysága közti különbséget is vizsgálták. A legspecifikusabb hatása az allopurinolterápiának van: az urátkövek képződését jelentős százalékban megakadályozzák, azonban a Ca-kőképződést nem gátolják meg. Ellenben a tiazidkezelés nem korlátozódik csak a Ca-kövekre.

A szerző a cikk végén összegzi a javasolt megelőzési taktikát: Bő folyadék (2 l/nap feletti), mérsékelt só (2–3 g/nap) és csökkent állati fehérje bevitel. A kalcium megszorítása óvatos kell, hogy legyen. Szoros vizelet-Ca-ürítés és időnkénti csontdensitometriás követés szükséges. A napi C-vitamin-fogyasztás ne haladja meg a 2 g-ot. Hyperoxaláturiás kalciumkőképzőkben az oxalátmegszorítás is szükséges. A gyógyszeres kezelés a diétás rendszabályok betartása mellett kőképzésre hajlamos betegeknél feltétlenül szükséges.

Móczár Csaba 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.

Szatellit szimpóziumot rendeztek Budapesten táplálkozástudománnyal foglalkozó szakembereknek

2000. augusztus 23–25. között rendezték meg a nagy sikerrel a 17. IUNS Kongresszushoz (Bécs) kapcsolódó szatellit szimpóziumot, a „Symposium of the European Academy of Nutritional Sciences EANS 2001 Meeting"-et Budapesten, a Mercure Buda hotelben. A háromnapos tudományos program elnöke dr. Barna Mária professzor asszony volt. Húsz országból (Anglia, Belgium, Bulgária, Csehország, Dánia, Finnország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Irán, Írország, Kanada, Lengyelország, Magyarország, Németország, Norvégia, Olaszország, Oroszország, Svájc, Svédország) mintegy 100 kutató vett részt a rendezvényen. Az orvosbiológiai alapkutatásoktól a megfelelő minőségű és energiatartalmú élelmiszerek előállításán keresztül azok fogyasztásával bezárólag 28 előadás hangzott el és 25 poszter került bemutatásra.

A primer prevenció fontosságát hangsúlyozta az az előadás, mely ismertette a finnországi népegészségügyi program keretében elért kedvező eredményeket a szív- és érrendszeri, valamint a daganatos halálozások mutatójában. Felhívták a figyelmet a növényi fehérjék, fitoösztrogének, ill. polifenolok élettani hatásaira és fontosságukra az egészséges táplálkozásban. Összefoglaló előadások hangzottak el a szénhidrátok és zsírok fiziológiás és patológiás szerepéről, a WHO táplálkozással kapcsolatos ajánlásairól.

Hangsúlyozták, hogy a helyes táplálkozás, az életmód megváltoztatása, a dohányzás és az alkoholfogyasztás mérséklése, ill. elhagyása az elsődleges az egészség megóvásában, de a megfelelő gyógyszeres kezelés is szükséges a súlyos dyslipidaemiák, a coronariabetegség és stroke, ill. az atherosclerosis kezelésére.

Előadók kitértek diabeteses betegek táplálkozási gondjaira és a lehetőségekre. Hangsúlyozták a mediterrán diéta, a sok gyümölcs, zöldség és az olivaolaj fontosságát az egészséges táplálkozásban.

Kiváló előadásokat hallottunk a táplálékok immunmoduláló hatásáról, ill. az enteralis táplálás fontosságáról a sebészeti beavatkozásokat megelőzően, ill. a műtéteket követően. Aláhúzták a pre- és probiotikumok élettani jelentőségét, szerepét a vastagbéltumorok kialakulásának megakadályozásában. A kutatások támasztják alá a megfelelő biotechnológiával előállított fermentált készítmények kedvező élettani hatását, a tej és tejtermékek szerepét az egészséges táplálkozásban.

Az előadásokat pezsgő vita követte.

A tudományos programhoz élelmiszer termékbemutató is tartozott, amelyen a hazai cégek a táplálkozástudományi eredmények ismeretében új, korszerű készítményeiket mutatták be. A kóstolók meggyőzték a vendégeket, hogy ezek az élelmiszerek kielégítik a legmagasabb igényeket is.

Ez a két és fél nap színvonalas előkészítője volt az IUNS Bécsben megrendezett 17. kongresszusának.

Blázovics Anna dr.

Az Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 37. kongresszusa

Glasgow, 2001. szeptember 9–13.

Utoljára 1996-ban számoltam be az Orvosi Hetilap olvasóinak a bécsi EASD 32. kongresszusáról. A mostani rendezvényen a Magyar Diabetes Társaság vezetőségének ajánlására vehettem részt a skóciai Glasgowban. Az utóbbi évtizedekben a világméretűvé vált összejövetelek mamutkongresszusokká váltak, s így volt ez most Skóciában is. A színhely a Clyde folyó partján lévő Scottish Exhibition and Conference Centre (SECC) volt, melynek egyik épülete a sydney-i operaházhoz hasonló. Itt 7 előadóteremben bonyolították le az Európai Diabetes Társaság 37. kongresszusát (az előadótermek közül 4-et skót származású tudósról neveztek el, köztük volt *McLeod* is, aki annak idején az insulin felfedezésekor kapott Nobel-díjat), amelyik csak nevében volt európai, mert a világ minden részéből több, mint 10 000 résztvevő volt jelen. Magyarországot 70 főnyi küldöttség képviselte.

Az írásos tájékoztató szerint 1879 összefoglalót küldtek be erre az alkalomra a világ minden részéből, 66%-ukat egy 35 tagú bizottság el is fogadta. 1248 poszter beszámoló volt, a 301 szóbeli előadás mellett 4 emlékelőadás hangzott el (Robert Turner – ő szervezte az UKPDS-tanulmányt, Camillo Golgi, Oscar Minkowski és Claude Bernard). Ezeken kívül kiemelt témakörből („State of the Art") 8 előadás, ugyanilyen témakörből, de szimpózium formájában 48 előadás, és professzorokkal való találkozás 4 esetben volt. Az említett 4 emlékelőadást az ír *O'Rahilly*, a dán *Flyvbjerg*, a svéd *Zierath* és az amerikai *Cryer* tartotta.

A témák az előző kongresszusokhoz hasonlóan igen szerteágazók voltak, a klinikum és a biokémiai kutatás egyaránt szerepelt köztük. A teljesség igénye nélkül sorolok fel belőlük: diabeteses láb, epidemiológiai, terhesség, diabeteses neuro-, nephropathia, gondozás, insulinanalógok, orális hypoglykaemizáló szerek, cardiovascularis betegség diabetesben, transzplantáció – ezek a klinikai témák; az experimentális és biokémiai jellegű témákból az endothelium biológiája, incretin hormonok, jelzés a β-sejtekben, genetika számos aspektusa, glikációs végproduktumok, molekuláris insulinrezisztencia, zsírsejthormonok, a β-sejt növekedése és differenciációja, autoimmunitás stb., de információs technológia témakörrel is találkoztunk. A klinikumban külön megbeszélés volt a thiazolidinedionokról. Ez azért is érdekes volt, mert a pioglitazonok és rosiglitazonok hatásáról, a kezelés tapasztalatairól több, mint 20 előadás hangzott el annak ellenére (?), hogy a Lancet 2001. június 9-i számában a bristoli *Gale professzor* szokatlan hangvételű és negatív kicsengésű cikket jelentetett meg a thiazolidinedion-készítmények történetéről, piacra kerüléséről, a velük kapcsolatos hiányos információkról, és ebben a közleményben hangsúlyozta, hogy a csúfos véget ért troglitazon után forgalomba került piogliazon és rosiglitazon-készítmények nem hatásosabbak, mint a már használatos egyéb per os antidiabeticumok. Úgy tűnik, hogy az előadók nem reflektáltak Gale elmarasztaló véleményére, és a thiazolidinedionok továbbra is egyre nagyobb szerepet játszanak az experimentális és klinikai diabetológiában is.

A posztereket 15 sorban elhelyezve láthattuk. Kijelölt időpontokban volt a bemutatás és a megbeszélés is. A magyar küldöttség 8 poszterrel szerepelt (Kerényi Zs., Halmos T., Tabák Á., Tamás Gy., Körner A., Várkonyi T., Kempler P., Ruzicska É.), valamennyiük prezentációja érdeklődésre tartott számot, több hozzászóló is érdeklődött a részletekről is. A magyar résztvevők közül Jermendy Gy., Soltész Gy., Tamás Gy. üléselnökként is szerepelt.

A 7 különböző helyen folyó előadások meghallgatására most csak úgy volt lehetőség, hogy egy-egy kiválasztott témát megjelölt hallgató a programfüzetben, mert az időfegyelem betartására minden előadóteremben gondosan ügyeltek. Így is elmondható azonban, hogy ez a kongresszus különösebben új témákkal nem jött elő, a klinikumban számosan idézték a DCCT és az UKPDS megállapításait. A kongresszus hivatalos megnyitása előtt a nagy gyógyszercégek (összesen 60 kiállító szerepelt) előszimpóziumokat rendeztek, ezek látogatottsága igen jelentős volt. Szerencsés módon ezeken összefoglaló témák szerepeltek (új terápiák, 2-es típusú diabetes optimális kezelése, diabetes és globális cardiovascularis rizikó, új insulinok, a 2-es típusú diabetes előzményei stb.), ezek összefoglaló jellegüknél fogva is igen tanulságosak voltak. Az volt a benyomásom, hogy a diabetológiai szakirodalom rendszeres tanulmányozása mellett új megállapításokat ezen a kongresszuson nem igen lehetett hallani, kivéve az experimentális témákat (ez utóbbiakban viszont kevésbé vagyok járatos).

A kongresszus második napján, szeptember 11-én a *Camillo Golgi*-emlékelőadás előtt történt, hogy az EASD európai elnöke, *Nerup professzor* soron kívül bejelentette az USA-beli terrortámadásokat, és azt is megkockáztatta, hogy esetleg a kongresszus hamarabb befejeződik (számos amerikai előadó szerepelt a programban). Mindenesetre másnaptól már korántsem oldott hangulatban zajlottak az előadások, az amerikai szerzők többsége lemondta részvételét, így például a zárónapon, szeptember 13-án az egyik kiemelt előadás megtartására a holland *Miedema* „ugrott" be, és az eredeti kijelölt téma helyett a HbA_{1c} standardizációjáról tartott előadást. A zárónap *Claude Bernard*-emlékelőadáson az elnök *Hall professzor* ismételten kifejezte szolidaritását az USA-beli kollégákkal. Ezután következett a Magyar Diabeteses Társaság főtitkárának, *Jermendy Györgynek* tájékoztatója a 2002-es 38. EASD kongresszus budapesti megrendezéséről, amire valamennyi résztvevőt meghívta. Tájékoztatója alatt kitűnő háttérvetítések voltak Budapestről.

Nem hiányoztak a társasági programok sem, ezek közül az ismerkedési est, a glasgowi katedrálisban tartott hangverseny, a környékbeli kirándulások (a 65 km-re lévő Edinburhgban, a Loch Lomond tavon való hajókázás és egy felújított skóciai várkastély éttermében való étkezés, egy whiskylepárló üzemben való látogatás).

A hazautazás – legalábbis az európaiak számára – a biztonsági intézkedések fokozottabb betartása mellett baj nélkül megtörtént, csoportunknak lehetősége nyílott 1 napos városnézés keretében London nevezetességeinek megtekintésére is.

Iványi János dr.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet** főigazgatója (1113 Budapest, Diószegi u. 64.) pályázatot hirdet az *Immunológiai és Allergológiai Osztály osztályvezető főorvosi* állására.
A pályázat benyújtásának feltételei:
– általános orvosi diploma,
– belgyógyászati szakvizsga,
– immunológiai szakvizsga,
– immunológus szakorvosként eltöltött legalább 5 éves gyakorlat,
– Ph.D. vagy azzal egyenértékű tudományos minősítés,
– vezetői gyakorlat.
Csatolni kell:
– képesítést igazoló oklevelek másolatát,
– részletes szakmai önéletrajzot,
– szakmai vezetői elképzelések bemutatását,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt,
– az Országos Orvosi Nyilvántartásba történő felvétel igazolásáról hiteles másolatot,
– MOK tagság igazolását,
– tudományos tevékenység jegyzékét,
– hozzájáruló nyilatkozatot a pályázati anyag megismeréséhez.
Bérezés: Közalkalmazottak Jogállásáról szóló Törvény szerint.
Benyújtási határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül, *Dr. Misz Irén Írisz* főigazgatóhoz, az intézet címére.

A **Szent Margit Kórház Tüdőgondozó Intézete** felvételre keres *2 fő szakorvost.*
Feltétel: pulmonológiai szakvizsga
Jelentkezés: *Dr. Radich Katalin* gondozóintézet vezető főorvosnál 1033 Budapest, Laktanya u. 4. Tel.: 368-8211

A **Keszthely Városi Kórház** állást hirdet a *Belgyógyászati Osztályára szakvizsgával rendelkező vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló* kolléga részére.
Bérezés megbeszélés tárgyát képezi, lakás megoldható.
Érdeklődni: *dr. Nyárádi Attila* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 06-83-311-060-1700
A pályázatok benyújtása:
dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos
Keszthely Városi Kórház
8360 Keszthely, Ady E. u. 2.
Tel.: 06/83-311-060/1100

Az **Autizmus Alapítvány Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Ambulanciája** néhány év tapasztalattal, *szakvizsgával rendelkező gyermekgyógyászt és/vagy gyermekpszichiátert* keres teljes vagy részmunkaidős állásra.
Fizetés megegyezés szerint.
Jelentkezés szakmai önéletrajzzal, telefonelérhetőség megjelölésével levélben, faxon vagy telefonon megbeszélés után. Cím: Autizmus Alapítvány 1430 Budapest Pf. 14.
Telefon, fax: 314-2859, 210-4364.

A **Budapesti Határőr Igazgatóság** igazgatója felvételt hirdet *szakorvosi* munkakör betöltésére.
Feltételek:
– orvosi diploma, családorvosi szakvizsgával,
– az 1992. évi XXXIII. törvényben, a közalkalmazotti jogviszony létesítésére meghatározott egyéb feltételek
Feladatok:
– területi ellátási kötelezettség nélküli háziorvosi tevékenység ellátása a Budapest-Ferihegy Nemzetközi Repülőtér belügyi dolgozói részére
A munkakör ellátásának helye a *Budapest-Ferihegy Nemzetközi Repülőtér*
Juttatások, egyéb információk:
– bérezés és egyéb juttatások megegyezés szerint a közalkalmazotti törvény alapján
– lakáshoz jutást munkáltatói kölcsönnel tudjuk támogatni
Jelentkezés:
– szakmai önéletrajzzal
– diplomamásolattal
Postacím: 1675 Budapest, Pf. 10.
További felvilágosítás kérhető az Igazgatóság Humán Osztályán a 297-02-30-as telefonszámon.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Genetika májbetegségekben
Pár Alajos dr., Szalay Ferenc dr., Lakatos Péter László dr., Nagy Zsuzsanna dr., Mózsik Gyula dr.

Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata
Horváth Beáta dr., Márton Zsolt dr., Halmosi Róbert dr., Alexy Tamás dr., Szapáry László dr., Vékási Judit dr., Bíró Zsolt dr., Habon Tamás dr., Késmárky Gábor dr., Tóth Kálmán dr.

Multicystás dysplasiás vese: kórlefolyás, az ellenoldali vese növekedésének összehasonlítása a solitaer és a normális vese növekedésével
Kis Éva dr., Verebély Tibor dr., Várkonyi Ildikó dr., Máttyus István dr.

Indigókarmin festékkontraszt módszer alkalmazása nagy felbontóképességű elektronikus endoszkópia során
Szalóki Tibor dr.

Antiarrhythmiás nem szív- és érrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmiák
Fazekas Tamás dr., Liszkai Gizella dr.

Akut toxikológiai eseteink klinikánk 10 éves beteganyagában
Kovács Tibor dr., Páll Dénes dr., Abafalvi Zsuzsa dr., Karányi Zsolt dr., Wórum Ferenc dr., Mátyus János dr., Kárpáti István dr., Balla József dr., Újhelyi László dr., Kakuk György dr.

Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése
Lázár György dr., Ormándi Katalin dr., Hajnal Papp Rozália dr., Zöllei István dr., Szentpáli Károly dr., Paszt Attila dr., Kallai Árpád dr., Balogh Ádám dr.

Hepatitisvírusok és hepatocarcinogenesis
Kiss András dr., Lotz Gábor dr., Kaposi Novák Pál dr., Schaff Zsuzsa dr.

Súlyos hereditaer V. faktor-hiányos beteg esetének ismertetése
Marosi Anikó dr., Apjok Enikő dr., Magyarosy Edina dr., Szabó Teréz dr., Ajzner Éva dr.

Az akut coronariasyndromában alkalmazott invazív diagnosztika és terápia gyakorisága a magyar és a nemzetközi gyakorlatban (nemzetközi vizsgálatok adatai alapján)
Keltai Mátyás dr., Márkus Rita dr., Sitkei Éva dr., Zorándi Ágnes dr.

A génterápia lehetőségei májbetegségekben
Pár Alajos dr., Lakatos Péter László dr., Abonyi Margit dr., Szalay Ferenc dr., Mózsik Gyula dr.

Emberi immunhiányt okozó virus pozitív esetek intravénás droghasználók között
Rácz József dr., Újhelyi Eszter dr., Fehér Beáta dr.

Mucolipidosis II. szokatlan biokémiai paraméterekkel
Morava Éva dr., Eduard Paschke, Tóth Gábor dr., Dobos Matild dr., Melegh Béla dr., Kosztolányi György dr.

Occult emlőcarcinoma diffúz lépmetastasisa incompatibilis vércsoportantigén-determinánsokkal
Baranyay Ferenc dr., Bethlen Klára dr.

Új utak és szemlélet az érgyógyászatban
Nemes Attila dr.

Antithrombotikus kezelés és heveny felső gastrointestinalis vérzés
Udvardy Miklós dr., Palatka Károly dr., Tornai István dr., Altorjay István dr.

A petefészkek transpositioja méhnyakrák miatt végzett radikális méheltávolítás során
Sipos Norbert dr., Szánthó András dr., Csapó Zsolt dr., Bálega János dr., Demeter Attila dr., Papp Zoltán dr.

Gondolatok az akut has problematikájáról az alapellátásban
Riesz Tamás dr.

Nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek 5 éves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolyás, terápia
Bodolay Edit dr., Szegedi Gyula dr.

Endoszkópos carpal tunnel felszabadítás: hosszú távú eredmények
Balajti Noémi dr., Sántha Andrea dr., Perényi József dr., Berkes István dr.

Jóindulatú trachea- és hörgőtumorok biopsiás anyagunkban
Vajda Katalin dr., Mészáros Imre dr., Mórocz Éva dr., Strausz János dr.

Kettős vak lektorálás
Fenyvesi Tamás dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Albrecht Mária

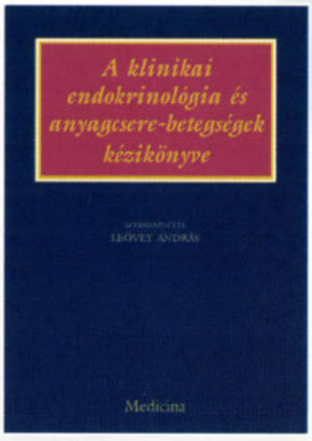
Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.
A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

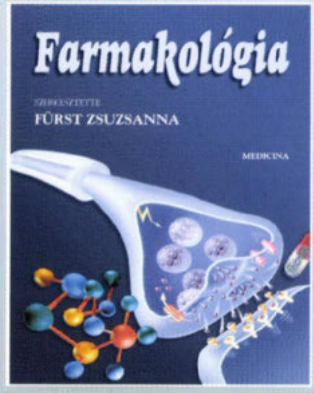
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 1054 oldal *Bolti ár:* 9500 Ft



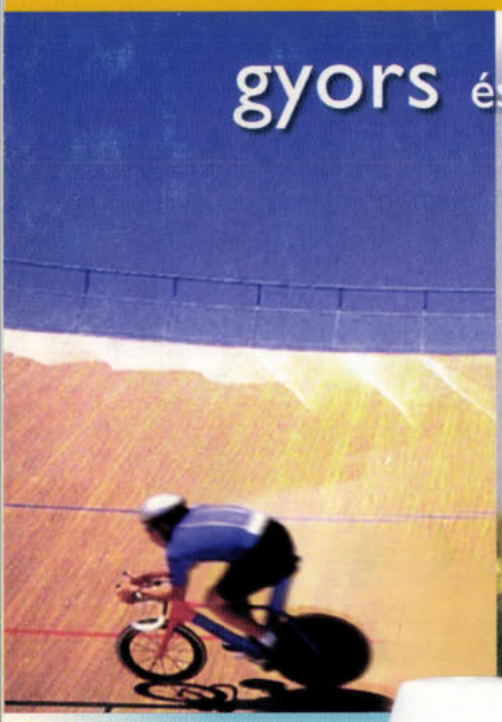
Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

gyors és hosszú





HU287C/2001.07

már
90%-os
kiemelt
támogatással
rendelhető!



formoterol
Oxis®
Turbuhaler®

gyorsan és hosszan hat

Az Oxis® Turbuhaler® több, mint egy egyszerű hosszú hatású hörgőtágító, hatása gyorsan, 1-3 perc alatt kialakul és legalább 12 órán át tart.

Oxis Turbuhaler 4,5 µg / adag por inhalációhoz

ATC: R03A C13

Az Oxis Turbuhaler hatóanyaga a formoterol fumarát kifejezetten szelektív ß-adrenerg receptor agonista, amely a hörgők simaizomzatának relaxációját idézi elő. A hörgőtágító hatás gyorsan, az inhaláció után 1-3 perccel jelentkezik és átlagosan 12 órán keresztül tart egy adag belégzése után, ezért javallt a rendszeres hörgőtágító terápiát igénylő betegek reverzibilis légúti obstrukciójának kezelésére és megelőzésére. Az Oxis Turbuhaler olyan por-inhaláló készülék, amelyből a belégzési légáramlással jut a légutakba a gyógyszeradag. Az Oxis Turbuhaler nem tartalmaz hajtógázt.

Hatóanyag: Az inhalált gyógyszermennyiség adagonként 4,5 µg formoterolium fumaricum dihydricumot tartalmaz. (A készülék által adagolt gyógyszermennyiség adagonként 6 µg formoterolium fumaricum dihydricumot tartalmaz). Segédanyagként laktózt tartalmaz a porkeverék.

Javallatok: Reverzibilis légúti obstrukció kezelésére és megelőzésére olyan betegeknek, akiknek rendszeresen hörgőtágító terápiára van szükségük.

Ellenjavallatok: Formoterolra vagy a belégzett laktózra való túlérzékenység. Thyreotoxicosis, tachyarrhythmiák, III. fokú AV-block, hypertrophias obstructiv cardiomyopathia. Veleszületett vagy gyógyszer indukálta QT intervallum megnyúlás (Qtc > 0,44 sec) (ld. Gyógyszerkölcsönhatások). Szoptatás. Terhesség (ld. Figyelmeztetés).

Adagolás: Az Oxis Turbuhaler adagolása egyéni. Fenntartó kezelésre, gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel kombinálva használható (ld. Figyelmeztetés). Felnőtteknek és időseknek: A szokásos adag: 4,5-9 µg belégzése naponta 2-szer (12 óránként). Esetenként, ha szükséges: az adag felemelhető legfeljebb naponta 2-szer 18 µg belégzéséig, azonban a napi 2-szer 18 µg adagnál nagyobb adagot nem szabad alkalmazni. Ha heti 2 alkalomnál gyakrabban válik szükségessé a maximális adagig való dózisnövelés, a terápiát újra kell értékelni, mivel ez az alapbetegség rosszabbodását jelezheti.

Mellékhatások: A $ß_2$-agonista terápia várható mellékhatásai, mint a remegés és szívdobogás érzés előfordulhatnak, de ezek csak átmenetiek és rendszeres terápia során csökkennek. Más inhalációs gyógyszerekhez hasonlóan paradox légúti obstrukció elvétve előfordulhat. Izomrendszer: gyakran remegés (de < 10%), néha izomgörcs (< 1%). Cardiovascularis rendszer: gyakran palpitatio (de < 10%), néha tachycardia (< 1%). Központi idegrendszer: gyakran fejfájás. Légzőrendszer: nagyon ritkán hörgőgörcs. Bőr: nagyon ritkán bőrkiütés. Eltartása: szobahőmérsékleten, 30 °C alatt. Megjegyzés: ❄ Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport) Csomagolás: Oxis Turbuhaler 4,5 µg/adag por inhalációhoz: 1 db készülék (60 adag)

OGYI-T.: 6264

A készítménnyel kapcsolatos további tudnivalókat, beleértve a Gyógyszerkölcsönhatásokat, Figyelmeztetéseket a részletes gyógyszer alkalmazási előírás tartalmazza; OGYI-eng. száma: 12.128/40/96.

AstraZeneca

2045 Törökbálint, Park u. 3.