2001. május 6.
142. évfolyam 18. szám

490 Ft

Orvosi Hetilap

18
2001

Hepatitis C-vírus (HCV)-RNS kvalitatív és kvantitatív kimutatása PCR technikával. A HCV-RNS-kópiaszám monitorozása májtranszplantációt követően
Sárváry Enikő dr., Varga Marina dr., Nemes Balázs dr., Kóbori László dr., Zalka Anna, Sulyok Balázsné dr., Görög Dénes dr., Fehérvári Imre dr., Járay Jenő dr., Halmos Orsolya dr., Alföldy Ferenc dr., Tóth András dr., Lakatos Márta, Perner Ferenc dr. 939

A NEONATOLÓGIA KÉRDÉSEI

Magas frekvenciás lélegeztetés alkalmazása anyai praeeclampsiához és intrauterin retardációhoz társuló tüdő-hypoplasia kezelésében
Hajdú Júlia dr., Harmath Ágnes dr., Görbe Éva dr., Czok Melinda dr., Kőhalmi Barbara dr., Papp Zoltán dr. 943

KLINIKAI KUTATÁS

Ösztrogén-, D-vitamin- és kalcium-érzékelő receptorok genotípusainak szerepe a colorectalis daganatok patogenezisében
Speer Gábor dr., Cseh Károly dr., Fuszek Péter dr., Dworak Ottó dr., Vargha Péter, Takács István dr., Nagy Zsolt dr., Lakatos Péter dr. 947

ÚJABB MŰTÉTI ELJÁRÁSOK

Hemifacialis spasmus műtéti kezelésének eredménye MR-angiográfiával kimutatott microvascularis kompresszió esetén
Barzó Pál dr., Vörös Erika dr., Klivényi Péter dr., Krizsán István dr., Bodosi Mihály dr. 953

HORUS

A pesti császári és királyi helyőrségi kórház története az alapítástól a szabadságharc utáni évekig
Ságri Erzsébet dr. 957

Megemlékezés Tamás Elemér igazgató főorvosról (1918–1997)
Halász Bálint 959

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA 961

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 965

HÍREK 981

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 982

OH-QUIZ 983

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

Springer

Markusovszky Alapítvány



ORV.HETIL.HU ISSN 0030–6002 142 (2001) 18 • 937–984 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A NOVYNETTE és a REGULON fogamzásgátló tabletták fejlesztését az Európai Uniós előírások figyelembevételével, két gyógyszergyár, a német Grünenthal GmbH és a Richter Gedeon Rt. végezte.



NOVYNETTE®

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta

A NOVYNETTE összetétele (20 µg etinil-ösztradiol + 150 µg dezogesztrel) és a tapasztalatok alapján az ösztrogén túlsúlyos hormonstátuszú nőknek javasolt.

REGULON®

dezogesztrel tartalmú filmtabletta

A REGULON összetétele (30 µg etinil-ösztradiol + 150 µg dezogesztrel) és a tapasztalatok alapján a kiegyensúlyozott hormonstátuszú nőknek javasolt.

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

Hungarian Medical Journal

May 6., 2001. Volume 142. No. 18.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Qualitative and quantitative detection of hepatitis C-virus RNA by Polymerase Chain Reaction technique. Viral copies monitoring following liver transplantation
Sárváry, E., Varga, M., Nemes, B., Kóbori, L., Zalka, A., Sulyok, B., Görög, D., Fehérvári I., Járay, J., Halmos, O., Alföldy, F., Tóth, A., Lakatos, M., Perner, F. 939

QUESTIONS OF NEONATOLOGY

Effectivity of high frekvency oscillatory ventilation in the treatment of lung hypoplasia connected to intrauterine growth retardation and maternal preeclampsia
Hajdú, J., Harmath, Á. Görbe, É., Czok, M., Kőhalmi, B., Papp, Z. 943

CLINICAL RESEARCH

The role of estrogen-, vitamin D- and calcium-sensing receptor genotypes in the pathogenesis human colorectal cancer
Speer, G., Cseh, K., Fuszek, P., Dworak, O., Vargha, P., Takács, I., Nagy, Zs., Lakatos, P. 947

NEWER SURGICAL METHODS

Follow-up results of microvascular decompression in hemifacial spasm- the role of 3D MR angiography in detection of neurovascular compression
Barzó, P., Vörös, E., Klivényi, P., Krizsán, I., Bodosi, M. 953

HORUS

History of the Imperial and Royal Garrison Hospital in Pest from its foundation to the years after the Hungarian War of Independence
Ságí, E. 957

Memory of Elemér Tamás (1918-1997)
Halász, B. 959

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY 961

FROM THE LITERATURE 965

NEWS 981

OH-QUIZ 983

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,– Ft, fél évre 9000,– Ft, negyedévre 5000,– Ft.
Egyes szám ára 490,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 18. szám – 2001. május 6.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 857. 1463

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Hepatitis C-vírus (HCV)-RNS kvalitatív és kvantitatív kimutatása PCR technikával. A HCV–RNS-kópiaszám monitorozása májtranszplantációt követően

Sárváry Enikő dr., Varga Marina dr., Nemes Balázs dr., Kóbori László dr., Zalka Anna[1], Sulyok Balázsné dr., Görög Dénes dr., Fehérvári Imre dr., Járay Jenő dr., Halmos Orsolya dr., Alföldy Ferenc dr., Tóth András dr., Lakatos Márta és Perner Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)
Roche (Magyarország) Kft., Diagnosztika Divízió, Budapest (ügyvezető: Péter Mária)[1]

A szerzők bemutatják a – Magyarországon még kevéssé elterjedt – nukleinsav-amplifikációs (felsokszorozó) módszert, amellyel a hepatitis C-vírus (HCV) jelenléte a fertőzést követően 2–4 héttel – a beteg immunstátuszától függetlenül – kimutatható. Részletezik, hogy milyen vizsgálatokat – milyen sorrendben – érdemes elvégezni a HCV-infekcióra gyanús betegek kivizsgálása során. Felhívják a figyelmet a polimeráz láncreakció (PCR) vizsgálat előnyeire. A májtranszplantált betegek HCV–RNS relatív koncentrációjának monitorozásával követhető a vírusreaktiváció mértéke. A tapasztalatok alapján megállapítható, hogy az akut és krónikus HCV-infekció bizonyításához, az antivirális kezelés effektivitásának megállapításához nem elégséges csupán a szerológiai vizsgálat elvégzése, nélkülözhetetlen a PCR módszerrel történő nukleinsav minőségi kimutatása, szükség esetén mennyiségi meghatározása.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus (HCV), PCR (Polymerase Chain Reaction), májtranszplantáció, HCV-titer, HCV-ellenes antitest (anti-HCV), szerokonverzió

Qualitative and quantitative detection of hepatitis C-virus RNA by Polymerase Chain Reaction technique. Viral copies monitoring following liver transplantation. The authors demonstrate the HCV nucleic acid amplification method is not wide-spread in Hungary yet. The HCV–RNA is usually detectable 2–4 weeks after infection independently the immunostate of the patients. The authors help to select the adequate measurement(s) in logical order when HCV infection is suspected. The benefit of the PCR method is emphasized. Monitoring of the HCV–RNA titer of the liver transplanted patients promotes to establish the fluctuation of HCV–RNA copies and the effectivity of therapy following transplantation. The detection of HCV–RNA by PCR method is a proof of an acute or chronic infection and rules out past infection. The quantitative PCR measurement is useful for determination of indication and control of efficacy of antiviral therapy.

Key words: hepatitis C virus (HCV), Polymerase Chain Reaction (PCR), liver transplantation, HCV-titer, anti-HCV antibody, seroconversion

Kétségtelen, hogy a molekuláris-biológiai diagnosztika jelenleg elérhetetlen lenne nukleinsav-amplifikációs (felsokszorozó) metodika nélkül. A sokféle nukleinsavfragment-amplifikációs módszer – Q-béta replikáció (9), ligáz láncreakció (Ligase Chain Reaction – LCR) (1), nukleinsav-szekvencián alapuló amplifikáció (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification – NASBA) (8) – közül a klinikai laboratóriumokban a PCR (Polymerase Chain Reaction) a legelterjedtebb (10). Sok esetben a keresett nukleinsav nincs elegendő mennyiségben jelen ahhoz, hogy detektálni tudjuk. A módszer érzékenységét úgy tudjuk növelni, hogy megsokszorozzuk a minta nukleinsav-tartalmát. Napjainkban e célra a PCR metodika tűnik a legmegfelelőbbnek, hiszen lehetőséget ad egy nukleinsavfragment akár 30 000-szeres felsokszorozására, amely már könnyen kimutatható (6).

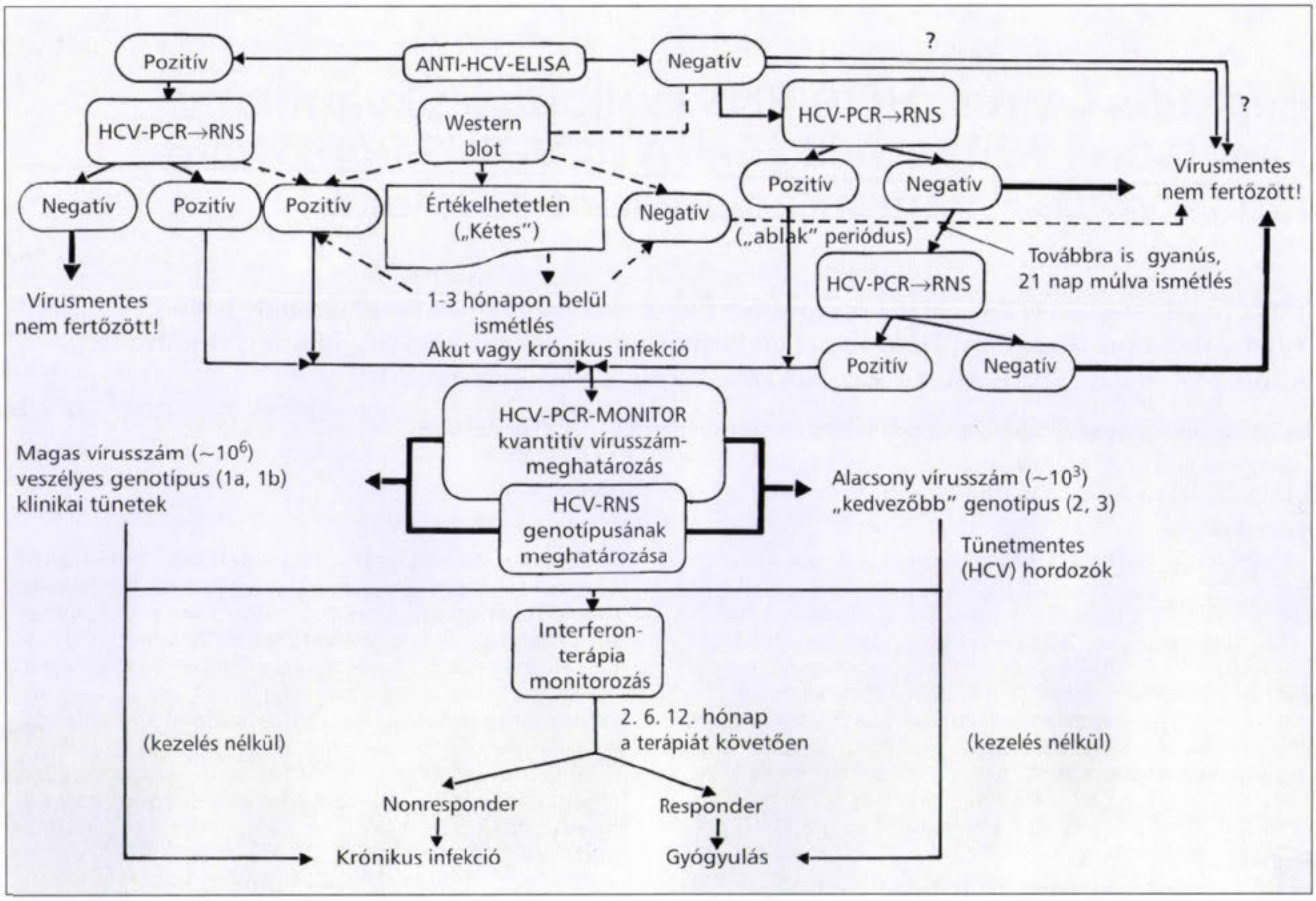
1998 februárjában a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika laboratóriumában beállítottuk a PCR technikát. A hepatitis C-vírus (HCV) PCR méréseket a COBAS AMPLICOR (Roche) készüléken végezzük. Nemcsak kvalitatív, hanem kvantitatív HCV-vizsgálatokat is végzünk.

A tapasztalat, azt mutatja, hogy a PCR módszer nem eléggé ismert, így kevéssé elterjedt hazánkban. Ebből következően a klinikusok nem tudják kiaknázni a PCR-vizsgálat adta előnyöket a HCV-fertőzésre gyanús betegek kiszűrésében és gyógyításában.

Az immunszuppresszió alatt álló betegek HCV-kimutatása nagyobb körültekintést igényel, mint az egészséges immunrendszerrel rendelkező személyek vizsgálata. Különösen nagy figyelmet érdemelnek a *vérdonorok*, akiknél nagy biztonsággal ki akarjuk zárni a vírusinfekciót (3, 4).

Sok tényezőt, esetleges zavaró körülményt kell figyelembe venni az eredmények értékelésénél. Ezért a fent említett betegek kivizsgálásához nem elégséges a szerológiai tesztek elvégzése, nélkülözhetetlen a virális nukleinsav PCR technikával történő kimutatása. A hepatitis C-fertőzés diagnózisának felállításában, az infekció laboratóriumi vizsgálatainak kiválasztásában, illetve kapott eredmények értelmezésében adhat segítséget az *1. ábra.*

Rövidítések: HCV = hepatitis C-vírus; PCR = Polymerase Chain Reaction; anti-HCV = HCV-ellenes antitest; RT–PCR = reverz transzkripció; LCR = ligáz láncreakció (Ligase Chain Reaction); NASBA = nukleinsav-szekvencián alapuló amplifikáció (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification); RIBA = Recombinant Immunoblot Assay; rTth = termostabil Thermus thermophilus DNS-polimeráz



1. ábra: A HCV-infekció laboratóriumi diagnosztikája
(A folyamatábra Lothar ötlete (17) alapján, de az irodalmi adatok összegyűjtése után önálló elgondolás és kiegészítés szerint készült.)
Megjegyzés: A szaggatott vonallal jelzett vizsgálatokat nem szükséges elvégezni, ha PCR metodika rendelkezésre áll. ? : az ablak periódus miatt a HCV fertőzés nem zárható ki negatív szerológia eredmény ellenére sem

Munkánk célja az volt, hogy az általunk alkalmazott PCR módszer előnyeit bemutatva, a májtranszplantált betegeink eddigi eredményeit összegezzük és a tapasztalatokat megbeszéljük.

Betegek és módszer

A Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 1995. január 5. és 2000. május 1. között 97 orthotopicus májátültetést végeztünk. Ebből 29 esetben (29,9%) HCV talaján kialakult májcirrhosis miatt került sor transzplantációra. Három beteget a korai posztoperatív szakban MOF (multi organ failure) miatt elvesztettünk, ezért 26 beteg (átlagéletkoruk 46,4 év, 14 férfi, 12 nő) vérmintájából végeztünk HCV-RNS-kimutatást. Ezenkívül az átültetett májból biopsziákat vettünk, szövettani feldolgozásuk a Semmelweis Egyetem I. Pathológiai Intézetben történt. Vizsgáltuk a májműködést: mértünk szérum össz- és direkt bilirubin-, GOT/GPT és protrombinszintet, a kapott eredmények között szignifikáns összefüggést nem találtunk. Ennek magyarázata az, hogy a betegeknél előfordult olyan szövődmény (például epeúti beavatkozás), amely a rutin laboratóriumi eredményekben eltérésekhez vezetett. Ezek részletezése azonban nem a dolgozat tárgya.

A HCV-RNS-vizsgálatokat COBAS AMPLICOR (Roche) készüléken PCR módszerrel végeztük, amely alkalmas a beteg vérmintájából az aktív vírus jelenlétének és mennyiségének kimutatására.

Mintagyűjtés

A mérést szérumból, ill. plazmából végezhetjük. A savót Becton-Dickinson-, a plazmát ACD antikoagulánst tartalmazó Beckton-Dickinson csőbe gyűjthetjük. Heparinizált plazma, vagy hemolizált szérum, illetve plazma nem alkalmas a mérésre. A levételt követő 30 percen belül a csöveket szobahőmérsékleten lecentrifugáljuk (1500 rpm 20 perc). Ezután a felülúszót steril Eppendorf-csőbe pipettázzuk, 2–8 °C-on hűtjük, amennyiben 4–6 órán belül elvégezzük a PCR-vizsgálatot. Lefagyasztva (-20–80 °C) tovább is tárolható, ha szükséges. A vírusszeparálást steril 2 ml-es (Sarstedt 72692005 típusú) mikrocsövekben végezzük.

A HCV–PCR metodika részfolyamatai

1. a vírus extrakciója (steril boxban!)
2. a cél-RNS reverz transzkripciója komplementer DNS (cDNS)-sé
3. PCR amplifikáció specifikus primerek beépítésével
4. a megsokszorosított céltermék hibridizációja specifikus nukleinsav-próbával
5. a megsokszorosított céltermék detektálása színreakcióval

1. Vírusszeparálás. A vírust chaotropic ágenssel izoláljuk a szérumból, alkohollal precipitáljuk, majd speciális oldószerrel visszük oldatba. A procedúra fokozott precizitást, sterilitást és kb. 2 órát vesz igénybe.

2. Reverz transzkripció (RT–PCR). A HCV-vírus RNS, amelyet a termostabil Thermus thermophilus (rTth) DNS-polimeráz (13) enzim DNS-sé alakít át. Erre a reverz transzkripciós lépésre azért van szükség, mert az RNS nem hőstabil molekula, így PCR-reakcióra nem alkalmas, az átírt DNS-szakasz viszont, ugyanúgy, mint a natív DNS ellenáll a PCR szélsőséges hőugrásainak. A reverz transzkripció során az eredeti HCV–RNS-szakaszról szigorúan komplementer DNS-átirat készül, mely ugyanúgy alkalmas a HCV-genom azonosítására, mint RNS eredetije (18). A megfelelő primerek és a hibridizációs próba kiválasztása döntő fontosságú a teszt valamennyi genotípusra hasonló érzékenysége, illetve specificitása szempontjából. Olyan

primereket használunk, amelyek magukban foglalják a legtöbb HCV-géncsaládban kimutatható szekvenciákat, ezért a HCV variabilitásból adódó hibaforrásokat kizárhatjuk.

3. Polimerizáció – Polimerase Chain Reaction (PCR). Az elkészült RNS–cDNS hibrid kettős szál 90 °C-on szétnyílik, az RNS degradálódik, a DNS-átirat pedig 60 °C-ra visszahűtve, alkalmas targetje lesz a reakcióelegyben lévő primerek bekötődésének. Ezt követően, a még mindig jelenlévő rTth enzim a feleslegben lévő nukleotidokból megépíti a DNS-szakasz komplementerét, ami ugyanúgy hordozza a HCV kijelölt szakasz specifikus szekvenciáját, mint az eredeti RNS. Az első PCR-ciklus végére tehát minden egyes RNS-szekvenciából két DNS-másolat szintetizálódott. Ha ezt a két szálat (amplikon), mely a ciklus végén hibridizált kettős szál formájában van jelen, 90 °C-ra melegítjük – denaturáljuk –, akkor a kettős szál kettényílik, megkétszerezve azt a felületet, mely a következő PCR-lépésben targetként használható. Az elegyet 60 °C-ra visszahűtve megismételhető a DNS-szintézis a fentiek szerint, de most már egyszerre két szálon. A ciklusokat ismételve az elkészült mesterséges másolatok száma a 2 hatványaival növekszik. Negyven ciklus után a kimutatáshoz elegendő másolat készült. A PCR-reakció specifikusan a primerek által kijelölt régióban történik meg, más szekvenciák nem szaporodnak fel.

4. Hibridizációs reakció. Az utolsó PCR-ciklust követően az amplikonokat vegyileg denaturáljuk, majd specifikus szekvenciájú hibridizációs próbához kötjük. A próba szekvenciája kulcsfontosságú, a nem specifikus kötődések (fals pozitív eredmények) elkerülése érdekében. A HCV-tesztben a specifikus próba egy mágneses partikulum felületére van felragasztva, tehát a hozzáhibridizált, felsokszorozott minta „mágnesezhető", mechanikusan szeparálható a próbához nem kötött reakciókomponensektől (maradék primerek, nukleotidok, enzimek, egyéb szekvenciák). Az automatán mágneses szeparációs és mosási lépések után a detektáló csőben csak a PCR reakcióval felszaporított szekvenciamásolatok maradnak. Az automata az RT–PCR, a denaturáló, a hibridizációs, mosási és kimutatási lépéseket automatikusan végzi.

5. Detektálás (keresett vírus kimutatása). A hibridizációs próbán keresztül mikrogyöngyökhöz kötött PCR-termékek KY78 vége biotinnal jelölt, amihez avidinon keresztül enzimet (Horse Radish Peroxidase [HRP]) kötünk. Az enzim aktivitása a beköthető enzim mennyiségével, tehát a jelenlevő PCR-termékek számával arányos, amelyet a HRP és szubsztrát között lezajló kolorimetriás reakcióban keletkező színreakcióval mutathatunk ki.

A HCV infekció igazolása után a *vírus mennyiségét* is meg tudjuk mérni a HCV MONITOR™ teszt reagenseivel. A vírusszint monitorozása elengedhetetlen, illetve a HCV-titer mérése megteremti a lehetőséget az antivirális terápia monitorozására (15). A víruskoncentráció rendszeres mérésével korán megjósolhatjuk a *terápia hatásosságát. A mérés* elve ugyanaz, mint a kvalitatív HCV–PCR metodikáé, csak sokkal precízebb vírusszeparálást igényel.

Eredmények

A PCR metodikával szerzett tapasztalataink

A készülékre tervezett PCR-vizsgálatok alkalmasak és hivatalosan elfogadottak a rutin diagnosztikában. Tapasztalataink szerint az általunk beállított módszer:

a) gyors, mert 7 órán belül eredményt tudunk adni;

b) kapacitása nagy, mert akár 48 mintát is le tudunk mérni naponta;

c) szenzitív, mert néhány virális nukleinsavat felszaporítva, kimutatható mennyiséget állít elő (10).

d) A HCV mind a 6 genotípusát nagy hatásfokkal felsokszorozza, tehát a HCV többféle típusát is „felismeri" (olyan primert használunk, amely minden genotípusban megegyező).

e) A metodika több kontrollal védett, ezért hamis eredmény kiadásának nagyon kicsi az eshetősége.

A vírus szeparálása nem egyszerű folyamat, de a megfelelő kritériumok betartása (elszeparált steril box, filteres tip, steril eszközök, kesztyű stb.) mellett az álpozitív vagy álnegatív eredmény előfordulása minimálisra csökkenthető. *Ritka az álpozitív eredmény* előfordulása, mert a levegőből vagy kesztyűről bekerült nukleinsavakat a már említett AmpErase enzim nem engedi bekötődni (13), az esetleges korábbi bekötődésből származó szennyezőket szelektíven bontja. *Ritka az álnegatív eredmény* előfordulása, mert a betegmintába beletett ismert kópiaszámú primer, az ún. Internal Control (IC) jelzi, ha a vírus polimerizációja valamilyen oknál fogva gátolt volt az amplifikáció során. Az IC használata arról is tájékoztat, ha a vírusszeparáláskor a vírus RNS-t elvesztettük. Az RNS-szeparálás helyességét két kontrollal ellenőrizzük. Mind a pozitív, mind a negatív kontroll az RNS tisztításának lépéseit ellenőrzi.

f) A rendszer zárt, így a befertőződés veszélye kicsi (a kipreparált vírusminta bemérése után a mikrocsöveket lezárjuk és a továbbiakban a minták a környezettől izolálva vannak).

g) A metodika cut off értéke egzakt, éles különbség van a negatív (0,0–0,15) és pozitív (1,0–4,0) értékek között. Amennyiben a leolvasott abszorbancia értéke 0,15–1,0 között van, a mérést másik (újonnan levett) mintából meg kell ismételni. A kolorimetriás reakció során kialakult szín a C-vírus jelenlétének köszönhető, mert a PCR-eredményt nem „zavarja" egyéb antitest, mint az anti-HCV szerológia-vizsgálatnál.

Az általunk lemért minták eredményének reprodukálhatósága 100%-nak bizonyult. Mind a pozitív, mind a negatív minták – bármilyen okból történő – ismétlésekor az előzővel megegyező abszorbanciákat kaptunk.

h) A HCV-titer meghatározásánál, csak akkor kapunk eredményt, ha a három pontosan preparált – adott, különböző kópiaszámú – HCV-standardok a kívánt tartományban vannak.

Májtranszplantált betegek HCV–PCR eredményei

A vizsgált 26 – eredetileg HCV-pozitív – májtranszplantált beteg közül 14-nél (53,8%) találtunk HCV-rekurrenciát, 5 betegnél a reaktiváció nem járt klinikai tünetekkel, 9 betegnél igen. Az átlagos HCV–PCR-titer a műtét előtt $2,5 \times 10^6$ kópiaszám/ml tartományban volt. Valamennyi mérést figyelembevéve, átlagosan 80–100 nappal a transzplantáció után egy nagyságrendbeli emelkedést észleltünk ($1,81 \times 10^7$ kópiaszám/ml), amely spontán csökkent az eredeti szintre kb. az 5–6. hónap végéig. Ez a szignifikáns titeremelkedés a klinikailag manifeszt HCV-reaktivációban szenvedő betegek értékeinek tulajdonítható.

Amennyiben csak az aszimptomatikus betegek értékeit vizsgáljuk, úgy az átlagos érték $3,08 \times 10^6$–$4,78 \times 10^6$ kópiaszám/ml volt a 80–100. nap között és később, a transzplantációt követően sem haladta meg a $6,6 \times 10^6$ kópiaszám/ml értéket. A 14 HCV-reaktivációt, 5 esetben jó graftműködés, 5 esetben romló graftműködés mellett, továbbá 4 letális esetben graftelégtelenség egyik okaként észleltük. A 3 csoportot a HCV–PCR-titeremelkedés alapján vizsgálva szignifikáns különbséget kaptunk. Nevezetesen a későbbiekben exitált betegeknél $1,6 \times 10^7$ kópiaszám/ml, romló graftműködés mellett $7,05 \times 10^6$ kópiaszám/ml, klinikailag tünetmentes betegeknél pedig $3,75 \times 10^6$ kópiaszám/ml értéket mértünk.

Megbeszélés

A molekuláris biológia fejlődésével a PCR technika robbanásszerűen fejlődött, majd utat tört magának és elegáns helyet vívott ki a labordiagnosztikai eljárások között.

A HCV–RNS kimutatására már az 1990-es évek elején volt lehetőség. Hosszú fejlesztés eredményeként vált lehetővé a PCR metodika lerövidítése, a procedúra könnyítése és pontosítása. Az RNS-szeparálás menetét, a reverz transzkripció folyamatát már 1990-ben *Garson és munkatársai* leírták (8). Ezeknek a teszteknek a

hibája még az volt, hogy hosszú (24–48 órás) procedúrát vett igénybe és nagy volt a kontamináció gyakorisága. 1993-ban *Young és munkatársai* közölték le a módszer rövidített, könnyített és letesztelt változatát (20, 21), amely a felsokszorozott terméket mikroplate-ben kolorimetriás módszerrel mutatta ki. Ennek a metodikának (HCV AMPLICOR Test) kidolgozták azt a verzióját (AMPLICOR HCV MONITOR Test) is, amellyel már HCV relatív koncentrációt (titer) is meg tudtak határozni (16). Felmerült az igény arra, hogy a PCR technika ne csak kutatási szinten, hanem rutin diagnosztikában is alkalmazható legyen. Erre fejlesztették ki a készüléket, amely a folyamatokat lehetőség szerint automatizálta (5).

Régebben – a PCR technika elterjedése előtt – a HCV-infekció vizsgálatára csak szerológiai mószerek álltak rendelkezésre (19). Az anti-HCV ellenanyag kimutatása jelenleg is immunoassay-vel (4) történik. Ez a vizsgálat megfelelő, ha csak arra vagyunk kíváncsiak, hogy a beteg átesett-e a fertőzésen, vagy nem. Mint minden metodikának, ennek is vannak előnyei és hátrányai. Az előnyök közé elsősorban a vizsgálat viszonylagos gyors kivitelezése és olcsósága tartozik. Az utóbbi években kifejlesztett – több HCV-antigént tartalmazó (Core, NS3, NS4, NS5) – ELISA-kitek specificitása és szenzitivitása növekedett az 1., 2. és 3. generációs kitekhez képest. Az ellenanyag-kimutatás jelzi a korábbi infekció átvészeltségét, de nem nyújt információt az akut fertőzésre vonatkozóan, ezért a pozitív szerológiai eredményt meg kell ismételni és lehetőség szerint megerősíteni, például RIBA-val (Recombinant Immunoblot Assay) (14). A kivizsgálás következő lépése a HCV–RNS kimutatása PCR-módszerrel *(1. ábra)* (12).

A szerológia-tesztek tökéletesítése ellenére, a következő problémákkal kell számolni.

Pozitív eredmény esetén:

– Az ismételt szeropozitivitás még nem feltétlenül jelenti a vírus jelenlétét a szervezetben, de jelzi, hogy a vizsgált egyén átesett HCV-infekción, anélkül, hogy tudnánk, mikor történt a fertőzés és a folyamat aktív-e. Ennek tisztázására PCR-módszerrel történő HCV–RNS-kimutatás a legmegfelelőbb.

– Előfordul, hogy ismételten álpozitív vagy cut off körüli eredményt kapunk. Ezt elsősorban autoimmun-betegségben szenvedő betegeknél találjuk (7), a humán ellenanyag kötődhet a kitben használt HCV-antigén mellett előforduló kontamináns anyagokhoz vagy a rekombináns antigének nem specifikus régióihoz.

Negatív eredmény esetén:

– Az akut fertőzést csak késve (4–8 héttel) kíséri ellenanyag-termelődés („ablak" periódus) (7). *Schreiber és munkacsoportja* szerint a HCV ellen termelődött antitest mennyisége átlagosan 81 nap (54–192 nap) múlva éri el a 3. generációs ELISA kittel kimutatható szintet (17). Az ilyen korai szakban végzett szerológiai vizsgálat eredménye félrevezetheti a kezelőorvost.

– Külön problémát jelentenek a csökkent immunitású betegek, köztük az immunszuppresszív kezelés alatt álló transzplantált betegek. Esetükben késve, de előfordulhat, hogy egyáltalán nem következik be szerokonverzió (17).

A PCR módszerrel bizonyított HCV-infekció kezeléséhez is elengedhetetlen a PCR-vizsgálat, mert az elkezdett terápia kimenetelére csak ezzel kapunk egyértelmű választ. Fontos tudni a kezelés előtti HCV-titert, mert 10^6 feletti kópiaszám/ml mellett kisebb az esély a beteg teljes gyógyulására, mint alacsony – terápia előtti – koncentráció mellett. Nemcsak a HCV-titert kell monitorozni, hanem a vírus genotípusát is meg kell határozni, mert egyes típusok (például 1b) rezisztensek a kezelésre, mások viszont jól kezelhetők interferonnal és ribavirinnel (2, 15). Tehát az alacsony kiindulási titer és kedvező genotípus jó prognosztikai jel.

A világirodalmi és a hazai májtranszplantációs adatokat figyelembevéve, a HCV a májtranszplantáció egyik alapvető indikációs területe. Az Eurotransplant adatok alapján ez 10–15%, hazai viszonylatban 26%. Tekintettel a relatíve magasabb előfordulási arányra, a hazai betegek poszttranszplantációs utánkövetésében a HCV-monitorozásnak még kiemeltebb szerepe van. Ezen betegek idejében történő megfelelő kezelése döntően befolyásolja a hosszú távú túlélést.

A fent felsoroltakból következik, hogy az akut vagy krónikus infekció bizonyításához, a fertőzött betegek monitorozáshoz nem elégséges a szerológiai vizsgálatok elvégzése, nélkülözhetetlen a PCR technikával történő vírusnukleinsav-kimutatás is. A HCV-szerológia és HCV–PCR mérések egymást kiegészítő, de nem helyettesítő vizsgálatok.

Köszönetnyilvánítás: Tremkó György dr.-nak, az *1. ábra* grafikus megszerkesztéséért.

IRODALOM: 1. *Barany, F.:* Genetic disease detection and DNA amplification using cloned thermostable ligase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, *88,* 189–193. – 2. *Brillant, S., Garson, J., Foli, M. és mtsai:* A pilot study of combination with Ribavirin plus Interferon alfa for Interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. Gastroenterol., 1994, *107,* 812–817. – 3. *Choo, Q. L., Weiner, A. J., Overby, L. R. és mtsai:* Hepatitis C Virus: The major causative agent of viral non-a, non-b hepatitis. Br. Med. Bull., 1990, *46,* 423–441. – 4. *Dawson, G. J., Lesniewsky, R. R., Stuart, J. L. és mtsai:* Detection of antibodies to hepatitis C virus in US blood donors. J. Clin. Microbiol., 1991, *29,* 551–556. – 5. *DiDomenico, N., Link, H., Knobel, R. és mtsai:* a fully automated RNA and DNA amplification and detection system for routine diagnostic PCR Clin. Chem., 1996, *42,* 1915–1923. – 6. *Ehrlich, H. A.:* Principles and applifications for DNA amplification. McMillan Press, Stockton, N. Y.: 1989. – 7. *Fehér J., Lengyel G., Bálint A.:* A krónikus C-hepatitis korszerű diagnosztikája és terápiája. MOTESZ Magazin, 2000, *3,* 5–14. – 8. *Garson, J. A., Tedder, R. S., Briggs, M. és mtsai:* Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by nested polimerase chain reaction and prediction of infectivity. Lancet, 1990, *335,* 1419–1432. – 9. *Guatellei, J. C., Whitfield, K. M., Kwoh, D. Y. és mtsai:* Isothermal in vitro amplification of nucleic acids by a multienzyme reaction modeled after retroviral replication. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, *87,* 7797. – 10. *Kramer, F. R., Lizardi, P. M.:* Replicatable RNA reporters. Nature, 1989, *339,* 401–402. – 11. *Lothar, T.:* Clinical Laboratory Diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. 1998, 1278. old. – 12. *Mullis, K. B., Faloona, F. A.:* Specific synthesis of DNA in vitro via polymerase-catalyzed chain reaction. Methods Enzymol., 1987, *155,* 335–350. – 13. *Myers, T. W., Gelfand, D. H.:* Reverse transcription and DNA amplification by a Thermus thermophilus DNA polymerase. Biochemistry, 1991, *30,* 7661–7666. – 14. *Poel, van der C. L., Cuypers, H. T., Reesink, H. W. és mtsai:* Confirmation of hepatitis C virus infection by a new four-antigen recombinant immunoblot assay. Lancet, 1991, *337,* 317–319. – 15. *Poynard, T., Bedossa, P., Chevallier, M. és mtsai:* A comparison of three Interferon alfa-2b regiments for the long-term treatment of chronic Non-A, Non-B hepatitis. N. Engl. J. Med., 1995, *332,* 1457–1462. – 16. *Reichard, O., Yun, Z. B., Sönnerborg, A. és mtsai:* Hepatitis C viral titers in serum prior to, during and after oral treatment with ribavirin for chronic hepatitis C. J. Med. Virol., 1993, *41,* 99–102. – 17. *Schreiber, G. B.:* The risk of transfusion-transmitted viral infection. N. Engl. J. Med., 1996, *334,* 1685–1690. – 18. *Stuyver, L., Rossau, R., Wyseur, A.:* Typing of hepatitis C virus isolated and characterization of new subtypes using a line probe assay. J. Gen. Virology, 1993, *74,* 1093–1102. – 19. *Waumans, L., Claeyes, H., Verhaert, H. és mtsai:* Hepatitis C virus confirmation in blood donor screening. Vox sang., 1993, *64,* 145–149. – 20. *Young, K. K., Resnick, R. M., Myers, T. W.:* Detection of hepatitis C virus NA by a combined reverse transcription-polimerase chain reaction assay. J. Clin. Microbiol., 1993, *31,* 882–886. – 21. *Zeuzeum, S., Rüster, B., Roth, W. K.:* Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay (Amplicor™ HCV) for detection of hepatitis C virus. Gastroenterol., 1994, *32,* 342–347.

(Sárváry Enikő dr., *Budapest,* Baross u. 23. 1088)

Magas frekvenciás lélegeztetés alkalmazása anyai praeeclampsiához és intrauterin retardációhoz társuló tüdő-hypoplasia kezelésében

Hajdú Júlia dr., Harmath Ágnes dr., Görbe Éva dr., Czok Melinda dr., Kőhalmi Barbara dr. és Papp Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinika, Újszülött Intenzív Osztály (igazgató: Papp Zoltán dr.)

A szerzők retrospektív tanulmányukban a magas frekvenciás lélegeztetés alkalmazhatóságát vizsgálják praeeclampsiával szövődött és méhen belül sorvadt, tüdő-hypoplasia klinikai tüneteit mutató koraszülöttekben. Egy év alatt tizenkét betegnél került sor magas frekvenciás lélegeztetésre, a konvencionális lélegeztetés mellett hét esetben kialakuló magas pCO_2-szint, öt esetben pedig felületaktív anyag alkalmazása ellenére befolyásolhatatlanul alacsony saturatio miatt. A betegek súlya 770 és 2150 g közötti, gesztációs koruk 29 és 35 hét közötti volt. Négy beteget vesztettek el. A halál okának két esetben a társuló, súlyos fokú cardiomyopathia, két esetben pedig agyvérzés bizonyult. A nyolc túlélő újszülött közül két betegnél alakult ki bronchopulmonalis dysplasia. Véleményük szerint a légzészavar kialakulásának észlelésekor azonnal elkezdett magas frekvenciás lélegeztetéssel az intrauterin sorvadt, tüdő-hypoplasia miatt légzészavarban szenvedő újszülöttek lélegeztetési ideje lerövidíthető, a pulmonalis utóképek száma csökkenthető. Ennek igazolása még további, prospektív vizsgálatokat igényel. Felhívják a figyelmet arra, hogy a tüdő-hypoplasia enyhe vagy középsúlyos formája sokszor nem kerül felismerésre. Anyai praeeclampsia eseteiben, amennyiben az újszülött légzészavara nem magyarázható hyalinmembrán-betegség fennállásával, keresni kell a tüdő-hypoplasia klinikai tüneteit és a további kezelést ennek megfelelően kell megtervezni.

Kulcsszavak: tüdő-hypoplasia, magas frekvenciás lélegeztetés, bronchopulmonalis dysplasia, anyai praeeclampsia

Effectivity of high frequency oscillatory ventilation in the treatment of lung hypoplasia connected to intrauterine growth retardation and maternal praeeclampsia. The authors examine in a retrospective study the effectivity of high frequency oscillatory ventilation in group of intrauterine retarded babies with clinical signs of lung hypoplasia. During one year period they treated 12 intrauterine retarded patients with high frequency oscillatory ventilation because of failure of conventional ventilation. The indications were in seven cases the high pCO_2 level and in five ones low saturation in spite of surfactant administration. The birth weight of babies were between 770 gramms and 2150 gramms, and theirs gestational age between 29 and 35 weeks. Four patients died. The causes of death were in two cases severe cardiomyopathy and at two patients intraventricular haemorrhage. Two survivors are suffering of bronchopulmonary dysplasia. They suggest that immediate high frequency ventilation reduces the period of mechanical ventilation and the number of residual picture. They suggest, that lung hypoplasia is an underestimated diagnosis in intrauterine retarded babies. If the cause of respiratory failure in cases complicated with maternal praeeclampsia is not only hyaline membrane disease it is necessary to look for signs of lung hypoplasia and to follow the treatment with high frequency oscillatory ventilation.

Key words: lung hypoplasia, high frequency oscillatory ventilation, bronchopulmonary dysplasia, maternal praeeclampsia

Az anyai praeeclampsia, a következményes méhen belüli sorvadás és oligohydramnion gyakran vezet a koraszülötteknél súlyos légzészavarhoz. A megszületés előtt alkalmazott szteroid és a megszületés után adott felületaktív anyag a hyalinmembrán-betegség (IRDS) kezelésében alapvető, de a tüdő-hypoplasia okozta keringészavar tartós agresszív lélegeztetést tehet szükségessé. A légzészavar súlyosságát a társuló infekció súlyosbítja. A magas frekvenciás lélegeztetés (HFO) sikerrel alkalmazható például a rekeszsérv okozta tüdő-hypoplasiában. Osztályunkon a méhen belül sorvadt, súlyos légzészavarban szenvedő koraszülötteknél jó eredménnyel alkalmaztuk a konvencionális lélegeztetés elégtelensége eseteiben.

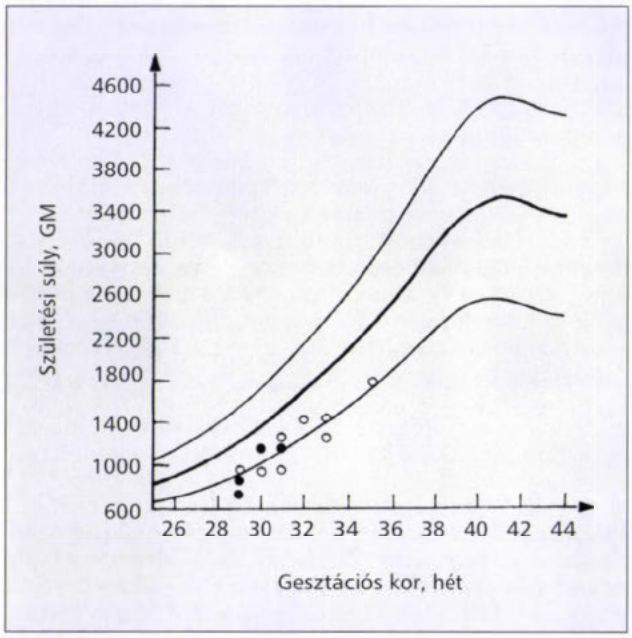
Beteganyag és módszer

A Semmelweis Egyetem I. Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikája, Újszülött Intenzív Osztályán 1999. január 1. és 1999. december 31. között, tizenkét olyan újszülött klinikai és laboratóriumi adatait dolgoztuk fel, akiket tüdő-hypoplasia miatt magas frekvenciás (HFO) lélegeztetéssel kezeltünk. A tüdő-hypoplasia okának a méhen belüli sorvadást és tíz esetben az anyai praeeclampsiát találtuk. Az újszülöttek nem szenvedtek sem kromoszóma-, sem vese-, sem szívfejlődési rendellenességben. Tanulmányunk retrospektív feldolgozás.

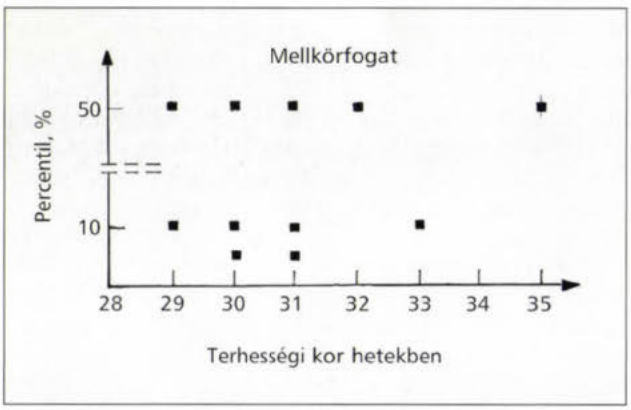
A gesztációs kort Nagele és Dubobitz szerint is meghatároztuk és a születési súly alapján soroltuk a betegeket az intrauterin sorvadtak közé. A tüdő-hypoplasia diagnózisát a mellkörfogat, a radiológiai és a klinikai kép alapján állítottuk fel. Vizsgáltuk a pCO_2- és az O_2-szint normalizálódásához szükséges időt, a keringési paramétereket, a magas frekvenciás (HFO) lélegeztetés szükséges időtartamát, a korai és a késői szövődményeket és a kimenetelt.

Eredmények

A vizsgált betegek gesztációs kora 29 és 35 hét közé, a betegek súlya 770 gramm és 2150 gramm közé esett *(1. ábra)*. Öt beteg súlya a 10-es percentil alatti, hét beteg súlya a 10-es és 25-ös percentil közötti értéknek felelt meg *(1. ábra)*. A mellkörfogat *(2. ábra)* öt betegünknél a 10-es percentil alatti, két betegünknél a 25-ös, öt betegünknél pedig az 50-es percentil-tartományba került. Az alapbetegség hét betegnél hyalinmembrán-betegség (IRDS), öt betegnél intrauterin infekció volt. Felületaktív anyagot kilenc betegnél alkalmaztunk, közülük négy betegnél két alkalommal. Két betegnél az alapbetegséghez súlyos cardiomyopathia is társult, mely a halálhoz vezető főoknak bizonyult. Valamennyi betegnél praenatalisan szteroidpofilaxis történt. Anyai praeeclampsia tíz esetben szerepelt az anamnézisben.



1. ábra: A betegek súlyának ábrázolása a percentilis táblázatban, a gesztációs kor szerint
A fekete kör azokat a betegeket jelöli, akiket elveszítettünk.
(Usher, R., McLean, F.: Intrauterine growth of live born Caucasian infants at sea level. J. Pediatr., 1969, *74*, 901. adatai alapján.)



2. ábra: A betegek mellkörfogatának ábrázolása a percentilis táblázatban, a gesztációs hetek szerint
A 29. terhességi héten a 10-es percentilnek 2 beteg felelt meg, ezt külön nem tudtuk jelölni. (1. ábra alapjául szolgáló közlemény.)

A HFO indikációi: konvencionális lélegeztetéssel a légzésszám > 70/min, az átlagos légúti középnyomás (MAP) 10 vízcm, a belélegeztetett gázkeverék oxigéntartalma (FiO_2):1,0 értékek mellett az arteriás vérmintából a pCO_2 > 60 Hgmm, pO_2 < 55 Hgmm, illetve a transcutan saturatio < 88%. Hét esetben a magas pCO_2-szint, öt esetben pedig az alacsony szaturáció, illetve pO_2-szint indokolta a HFO alkalmazását. Radiológiailag minden esetben a tüdő légtartalma centrálisan súlyosan csökkent, a széli részek egyidejű emphysemájával. Két eset kivételével magas – a 9. borda fölötti – rekeszállás volt jellemző. A HFO kezdetekor a betegek átlagkora 68 óra (6–264 óra) volt. A magas frekvenciás lélegeztetés hatására állapotuk átlagosan 25,4 óra alatt (3–48 óra) rendeződött. Egy betegünknél, ahol már a HFO kezdetén a 11-es borda magasságában állt a rekesz, nem tudtunk javulást elérni. A halál okának sepsis és súlyos intraventricularis vérzés bizonyult. A HFO során a konvencionális lélegeztetésnél alkalmazott átlagos légúti középnyomásnál (MAP) 2–3 vízcm-rel magasabb nyomást alkalmaztunk. A HFO átlagos időtartama 65 óra (24–264 óra) volt. A négy meghalt beteg közül két beteg súlya igen alacsony volt, 770 gramm, a halál okaként cardiomyopathiát és keringészavart igazolt a boncolás. A másik két betegnél agyvérzés vezetett halálhoz. Négy betegnél már a magas frekvenciás lélegeztetés megkezdése előtt mellkasi szabad-levegőgyülem (PTX) alakult ki, mely a HFO alatt nem okozott problémát. A késői utóképek száma alacsony volt, két betegnél alakult ki II. stádiumú bronchopulmonalis dysplasia (BPD).

Megbeszélés

A méhen belüli sorvadás a magzat fejlődésének a lelassulását, elmaradását jelenti a kívánthoz képest. A vélemények megoszlanak azt illetően, hogy a 10-es vagy a 25-ös percentil alatti születési súlyú újszülöttek nevezhetők méhen belül sorvadtnak. Közleményünkben ez utóbbi definíciót fogadtuk el. A méhen belüli sorvadás oka lehet anyai (hypertonia, praeeclampsia, vascularis megbetegedések, átlagosnál kisebb testsúlygyarapodás a terhesség alatt, alultápláltság, pszichés terhelés stb.), lepényi és köldökzsinór-rendellenességek, magzati okok (fejlődési rendellenességek, kromoszómaaberrációk, fertőzések, többes terhesség), egyéb okok (teratogén szerek, drogok, antifoszfolipid szindróma, krónikus magzati hypoxia, magzati hypoglykaemia stb.) (1). Egyik leggyakoribb kísérő jelenség az oligohydramnion. Ez lehet a magyarázata az esetek egy részében észlelhető tüdő-hypoplasiának. A tüdőhypoplasia diagnózisa lehet klinikai és kórbonctani. A kórbonctani diagnózis során az alveolusok számát, fejlettségét, a vascularisatiót, a tüdő/testtömeg-arányt mérik és ez alapján állítják fel a diagnózist. A klinikai diagnózis felállítása lényegesen kevésbé objektív és ezért sokkal nehezebb igazolni. A harang alakú mellkas, a belégzésben is magas rekeszállás, a tüdő széli részének emphysemája hívhatja fel a figyelmet erre a súlyos állapotra. A társuló tüdőkeringési zavar, a perzisztáló pulmonalis hypertonia gyakori kísérő állapot és fennállása nyomós bizonyíték a tüdő-hypoplasia klinikai diagnózisa mellett. A tartós, ag-

resszív lélegeztetést igénylő tüdő-hypoplasia a halál közvetlen és közvetett oka sok esetben. A tüdő-hypoplasia jelentőségét, mely a koraszülött, intrauterin retardált, meghalt csecsemők boncolása során 7–20%-os gyakorisággal észlelhető, általában alábecsülik (2). Nagyon gyakran még a kórbonctani vizsgálat során sem fordítanak kellő figyelmet rá. Az anyai praeeclampsia, mint a magzati tüdő-hypoplasia oka, nagy beteganyag feldolgozása alapján nagyon valószínűnek látszik (3–5). Patomechanizmusa egyelőre nem ismeretes. Az oligohydramnion, mint egyszerű mechanikus ok, nem ad kielégítő magyarázatot. Az eredeti elképzelés szerint a légzőmozgások gátoltsága okozná a tüdő-hypoplasiát (6–8, 14). A légzőmozgásoknak a tüdő növekedésére gyakorolt hatása kettős: aktív periódusban a tüdő megfelelően expandált állapotban való tartása, apnoe periódusban pedig az aktív laryngealis constrictio a transpulmonalis folyadék kiürülésének gátlása útján a növekedés irányában hat (9, 10). Légzőmozgások hiányában a hypoplasia irányában ható tényezők jobban érvényesülnek. Intrauterin sorvadás és oligohydramnion eseteiben tehát a tüdő-hypoplasia kialakulásának nagyobb a veszélye, ha a magzati légzőmozgásokat kórosan befolyásoló állapotok, például magzati hypoxia, hypoglykaemia, anyai alkohol-, drog-, szedatívumfogyasztás is fennállnak (11). Valószínűnek látszik, hogy az anyából átkerülő, „toxikus anyagok" is hozzájárulnak a gyakran észlelhető tüdőelváltozás kialakulásához (5, 12). Legvalószínűbb az, hogy a vascularis endothelialis növekedési faktor az az anyag, mely a praeeclampsiában szenvedő anya véréből a magzatba átjutva nem csupán a tüdő-hypoplasiát indukálhatja (szintje nagyon magas a magzati bronchialis epitheliumban), de a középnagy és az ún. rezisztenciaerekre hatva, súlyos pulmonalis hypertoniát okozhat (12, 13).

Állatkísérletekben összehasonlító méréseket végeztek hypoplasiás tüdejű újszülött állatoknál, ahol a tüdő-hypoplasiát a magzatvíz folyamatos elvezetésével idézték elő. Mérték a testtömeg-tüdőtömeg arányát, a tüdőtérfogat-mellkastérfogat arányát, a testtömeg-mellkastérfogat és a testtömeg-tüdőtérfogat arányát. A hypoplasiás tüdejű állatoknál az egészséges kontrollokhoz viszonyítva csökkent a testtömeg-tüdőtömeg, valamint a testtömeg-tüdőtérfogat arány. Ugyanakkor a testtömeg-mellkastérfogat arány változatlan maradt. Ez azt jelentette, hogy nem elsősorban a külső kompresszió okozta a tüdő-hypoplasiát. Ugyanis ez a változás csak azzal magyarázható, hogy a diaphragma került magasabbra (7). Ez magyarázatot ad arra az általunk is tapasztalt tényre, hogy a testsúly csökkenésével a mellkas körfogata tüdő-hypoplasiás betegeinknél nem csökkent és így a tüdő-hypoplasia előjelzésére a mellkas körfogat nem volt alkalmas.

A tüdőhypoplasia diagnózisa a radiológiai kép: harang alakú mellkas – mely gyakran rigid is – és a magas rekeszállás észlelése alapján történik. Természetesen a klinikai tünetek: légzészavar, magas pCO_2-szint, alacsony saturatio, perzisztáló pulmonalis hypertonia, elengedhetetlenek a diagnózishoz. Objektív mérőmódszer csak a patológiai feldolgozásra kerülő esetekben áll rendelkezésre. A tüdő-hypoplasia kezelése konvencionális lélegeztetéssel nagyon nehéz. A felületaktív anyag alkalmazása ugyan javítja a felületi feszültséget, azonban a mellkas és a légutak csökkent compliance-e magas nyomásokkal való agresszív lélegeztetést tesz szükségessé. A megszületés előtt az anyának adott szteroid több ponton fejt ki pozitív hatást a hypoplasiás és éretlen tüdőben. A dexamethason javítja az endothelin B (ETB)-expressziót az erekben, mely vasodilatatiót okoz, így a pulmonalis hypertonia javul (14). Csökkenti a tumornekrózis faktor-alfa szintjét (15). A tumornekrózis faktor-alfa a kettes típusú pneumocyták érését gátolja és szintje hypoplasiás tüdőben nagyon magas.

A magas frekvenciás lélegeztetés elsősorban az ún. homogén tüdőbetegségek (például hyalinmembrán-betegség, tüdő-hypoplasia) kezelésére alkalmas. A lélegeztetés kulcsa a mi tapasztalataink szerint is a megfelelő rekeszállás (9–10. borda magassága) biztosítása, ezzel tudjuk elkerülni az overdistensiót (a rugalmatlan tüdőszövet összeesésre képtelen, ezért könnyen kórosan túlfújt állapotba kerül), illetve az alullélegeztetést és az atelectasiát. A sorvadáshoz társuló cardiomyopathia és a következményes keringészavar sajnos befolyásolhatatlan jelen eszközeinkkel. A papilláris izmokon kialakuló hegesedéseket és gócos nekrózisokat a kamraizomzatban jellegzetes patológiai eltérésnek tartják. Meghalt betegeink boncolásánál is ez képezte a diagnózis alapját.

A tüdő-hypoplasia diagnózisát sokszor csak a beteg halála után mondjuk ki, hiszen a hypoplasia mértéke nagyon változó és egyéb betegségek és állapotok gyakran elfedik a tüneteket. A légzészavar hátterében keressük a sepsist, ismeretlen kórokozókat, vírusokat, pedig sok esetben a hypoplasia kielégítő magyarázatot ad a súlyos légzészavarra. Ilyenkor a korán elkezdett magas frekvenciás lélegeztetéssel a barotrauma okozta szövődmények, melyek sokszor halált okoznak vagy krónikus tüdőbetegség kialakulásához vezetnek, elkerülhetők.

Véleményünk szerint elsősorban az anyai praeeclampsia okozta intrauterin sorvadás és tüdő-hypoplasia következtében kialakuló légzészavar kezelésében a felületaktív anyag alkalmazása mellett az azonnal elkezdett magas frekvenciás lélegeztetés a lélegeztetési időt lerövidíti, az utóképeket csökkenti. Ennek igazolására további prospektív tanulmányok szükségesek.

Összegezve: 1. A tüdő-hypoplasia lényegesen gyakoribb, mint ahogy diagnosztizálásra kerül. 2. Anyai praeeclampsia esetén gondolni kell rá. 3. A felületaktív anyag mellett a magas frekvenciás lélegeztetés (HFO) megoldást jelenthet.

IRODALOM: 1. *Baker, P., Kenny, L., Brockelsby, J.:* The key to preeclampsia. Contem. Rev. Obst. Gynecol., 1999, *11*, 251–256. – 2. *Brockelsby, J. C., Anthony, F. W., Johnson, I. R. és mtsa:* The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: A potential role in preeclampsia. Am. J. Obst. Gynecol., 2000, *182*, 176–183. – 3. *Buttar, H. S.:* An overwiev of the influence of ACE inhibitors on fetal-placentar circulation and perinatal development. Mol. Cell. Bioch., 1997, *176*, 61–71. – 4. *Harding, R.:* Fetal pulmonary development: the role of respiratory movements. Equine. Vet. J. Suppl, 1997, *24*, 32–39. – 5. *Joe, P., Wallen, L. D., Chapin, C. J. és mtsai:* Effects of mechanical factors on growth and maturation of the lung in fetal sheep. Am. J. Physiol., 1997, *272* (1 Pt 1): L95–105. – 6. *Kizilcan, F., Karnak, I., Tanyel, F. C. és mtsai:* Is fetal thoracic compression really the underlying mechanism of lung hypoplasia in oligohydramnios? Eur. J. Pediatr. Surg., 1997, *7*, 80–83. – 7. *Kliner, G., Merlob, P., Aloni, D. és mtsai:* Normal pulmonary function in a monoamniotic twin discordant for bilateral renal agenesis: Report and rewiev. Am. J. Med. Genet., 1997, *73*, 76–79. – 8. *Kramer, B., Speer, C. P.:* Die Lunghypoplasie: eine unterschätzte Diagnose? Z. Geburtsthilfe Neonatol., 1999, *203*, 143–151. – 9.

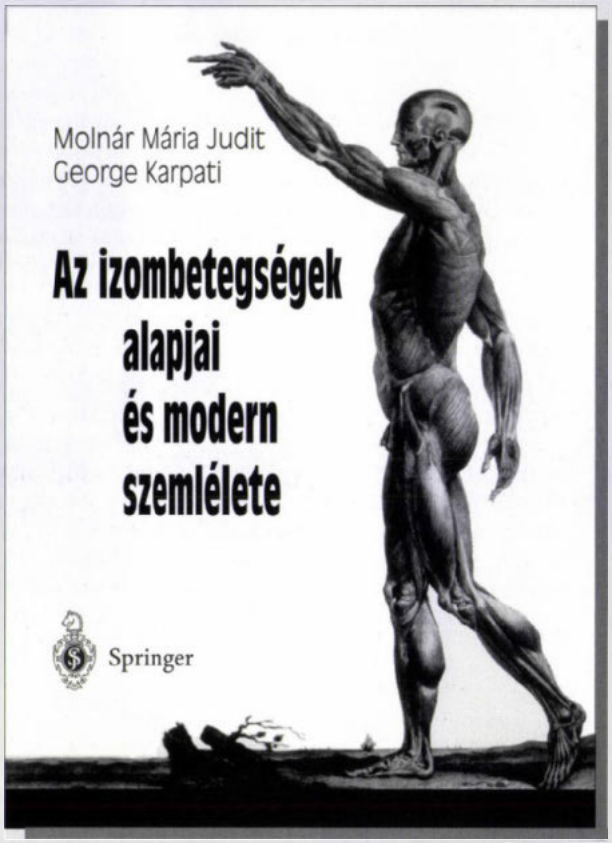
Nisell, H., Palm, K., Wolff, K.: Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. Act. Obst. Gynecol. Scand., 2000, *79*, 19–23. – 10. *Shehata, S. M., Mooi, W. J., Okazaki, T. és mtsai:* Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in lungs of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. Thorax, 1999, *54*, 427–431. – 11. *Shima, H., Ohshiro, K., Taira, Y. és mtsai:* Antenatal dexamethasone suppresses tumor necrosis factor- alpha expression in hypoplastic lung in nitrofen-induced diaphragmatic hernia in rats. Pediatr. Res., 1999, *46*, 633–637. – 12. *Shima, H., Oue, T., Taira, Y. és mtsai:* Antenatal dexamethasone enhances endothelin receptor (B) expression in hypoplastic lung in nitrophen-induced diaphragmatic hernia in rats. J. Pediatr. Surg., 2000, *35*, 203–207. – 13. *Wang, Y., Alexander, J. S.:* Placental pathophysiology in preeclampsia. Pathophysiol., 2000, *6*, 261–270. – 14. *Yoshimura, S., Masuzaki, H., Miura, K. és mtsai:* The effects of oligohydramnios and cervical cord transsection on lung growth in experimental pulmonary hypoplasia in rabbits. Am. J. Obst. Gynecol., 1997, *177*, 72–77. – 15. *Yoshimura, S., Masuzaki, H., Miura, K. és mtsai:* Effect of epidermal growth factor on lung growth in experimental fetal pulmonary hypoplasia. Early Hum. Dev., 2000, *57*, 61–69.

(Hajdú Júlia dr., *Budapest*, Baross u. 27. 1088)

Nemsokára megjelenik!

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ



Terjedelem: kb. 400 oldal, 20 táblázat és sematikus ábra, 18 színes és 65 fekete-fehér illusztráció.

Várható bolti ár: 8750 Ft

A hazai piacon hiánypótló mű a myológiai alapismeretek modern szemléletű összefoglaló tankönyve, ami több szempontból is egyedülálló a magyar orvosi könyvek között. Egyszerre nyújt segítséget a gyakorló neurológusok, gyermekgyógyászok, orthopaed sebészek, rheumatológusok számára és comprehenzivitása miatt hasznosan forgathatják a neuropathológusok és klinikai genetikusok is. A klinikai symptomák ismertetése mellett a szerzők különös hangsúlyt fektetnek a morphológiai és molekuláris biológiai diagnosztikára a therápiás lehetőségek tárgyalására. A könyv a gyakorlati differenciáldiagnosztikát elősegítő fejezetet is tartalmaz, amelyben algorhtymusok segítik az olvasót a legfontosabb neuromusculáris problémák (pl. acut izomgyengeség, myoglobinuriák, neonatalis hypotoniával járó állapotok, myalgiák stb) elkülönítésében.

A könyv szerzői a neuromuscularis medicina nemzetközileg is elismert kiváló szakértői, számos tudományos közlemény és monographia szerzői.

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

KLINIKAI KUTATÁS

Ösztrogén-, D-vitamin- és kalcium-érzékelő receptorok genotípusainak szerepe a colorectalis daganatok patogenezisében

Speer Gábor dr., Cseh Károly dr.[1], Fuszek Péter dr., Dworak Ottó dr.[2], Vargha Péter, Takács István dr., Nagy Zsolt dr. és Lakatos Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Belklinika (igazgató: deChâtel Rudolf dr.)
Károlyi Kórház, Budapest, I. Belosztály (osztályvezető: Cseh Károly dr.)[1]
Pathologisches Institut, Németország, Erlangen (osztályvezető: Dworak Ottó dr.)[2]

A szerzők az ösztrogén-receptor gén XbaI, a D-vitamin-receptor gén BsmI és a kalcium-érzékelő receptor gén A986S polimorfizmusait vizsgálták 56 colorectalis daganatban szenvedő betegben. Meghatározták az erbB-2, az epidermalis növekedési faktor-receptor és a ras onkogének, illetve a p53 tumorszuppresszor gén expresszióját és kapcsolatát a vizsgált receptorok különböző genotípusaival. A betegeket öt évig követték. Az ösztrogén-receptor XX és a D-vitamin-receptor bb genotípusában szignifikánsan alacsonyabb erbB-2 expressziót találtak (6/56 és 11/56), szemben az xx, Xx, illetve BB, Bb genotípusokkal (31/56, illetve 26/56; p = 0,0043, ill. 0,041). Az XX genotípussal szignifikánsan alacsonyabb epidermalis növekedési faktor-receptor expresszió is járt, míg az xx és Xx genotípusban ez szintén gyakoribb volt (7/56 vs. 30/56; p = 0,049). A két receptor genotípusainak kombinálása során találtak olyan allélvariációt (XXbb), amelyhez szignifikánsan alacsonyabb erbB-2 expresszió tartozott, szemben más genotípus-kombinációkkal (Xxbb, XxBb, XXBb), ahol magasabb expressziót találtak (2/7 vs. 7/7, 4/5, 4/5; p = 0,0011). Azokban a betegekben, akikben a vizsgált onkogének együttes expressziója mellett a kalcium-érzékelő receptor AA genotípusát találták, a daganat felfedezésekor magasabb UICC stádiumban voltak, szemben az AS genotípusú betegekkel. Ezen túl az AA genotípus előfordulása a betegek között szignifikánsan gyakoribb volt a kontrollokhoz képest (36/56 vs. 36/112; p = 0,0004). Eredményeik alátámasztják az eltérő onkogénexpressziókkal járó ösztrogén-, és D-vitamin-receptor gén-polimorfizmusainak szerepét a colorectalis daganatok kialakulásának patogenezisében. Felmerül továbbá az a lehetőség is, hogy a kalcium-érzékelő receptor A986S polimorfizmusa hatással lehet a betegség kimenetelére, esetleges prognosztikai markere lehet.

Kulcsszavak: ösztrogén-receptor, D-vitamin-receptor, kalcium-érzékelő receptor, erbB-2, EGFR, colorectalis daganat

The role of estrogen-, vitamin D- and calcium-sensing receptor genotypes in the pathogenesis of human colorectal cancer. In this study, the XbaI polymorphisms of the estrogen-, the BsmI polymorphism of the vitamin D- as well as the A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor genes were investigated in 56 patients with colorectal cancer. The expression of erbB-2, epidermal growth factor receptor, ras, p53 and their relationship to estrogen-, vitamin D- and calcium-sensing receptor genotypes were also studied. In subjects exhibiting XX genotype of the estrogen receptor gene or bb genotype of the vitamin D receptor gene, erbB-2 expression was significantly lower compared to those with xx, Xx or BB, Bb (6/56 and 11/56 vs. 31/56 and 26/56; p = 0.0043 and 0.041). The presence of the XX alleles of estrogen receptor gene significantly correlated with the overexpression of the epidermal growth factor receptor expression in tumors, whereas in xx and Xx genotypes, significantly higher expression was seen (7/56 vs. 30/56; p = 0.049). Analyzing the combinations of the two gene allelic variants, we have found XXbb genotype to be associated with a significantly lower erbB-2 expression, compared to other combinations (Xxbb, XxBb, XXBb) (2/7 vs. 7/7, 4/5, 4/5; p = 0.0011). Patients with AA calcium-sensing receptor genotype were in higher UICC stages at the time of discovery of their disease than those with AS genotype. The AA allelic variant of the calcium-sensing gene was more frequent among patients with colorectal cancer compared to controls (36/56 vs. 36/112; p = 0.0004). Our observations raise the possibility that estrogen-, and vitamin D receptor gene polymorphisms accompanied with variable oncogene expression might influence the pathogenic processes resulting in the development of colorectal cancer. The A986S polymorphism of calcium-sensing receptor might also be a prognostic marker of the disease.

Key words: estrogen receptor, vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, erbB-2, EGFR, colorectal cancer

A colorectalis daganat a nyugati világban a második helyen álló halálok. Az utóbbi években egyre több adat látott napvilágot, melyek szerint a colorectalis epithel sejtciklusának regulációjában a szteroidhormon receptorok is szerepelnek. Ezek közé tartozik az ösztrogén-receptor (ER) és a D-vitamin-receptor (VDR) is.

Rövidítések: BMD = csont-ásványianyag-sűrűség; CaSR = kalcium-sensing (-érzékelő) receptor; EGFR = epidermalis növekedési faktor-receptor; ER = ösztrogén-receptor; ERE = ösztrogén response element (ER kötőhely); PCR = polimerase chain reaction (polimeráz láncreakció); UICC = Nemzetközi Rákellenes Unió (Union Internationale Contre le Cancer) stádiumbeosztási rendszere; VDR = D-vitamin-receptor; VDRE = vitamin D response element (VDR kötőhely)

Posztmenopauzában az ösztrogénpótló-kezelés 30–50%-kal csökkenti a colorectalis daganatok incidenciáját (5, 11). A D-vitaminnak és receptorának – a kalcium-anyagcsere szabályozásán túl – sejtosztódást és proliferációt gátló, illetőleg sejtdifferenciációt serkentő hatása van. Az ER és a VDR a nukleáris szteroid/tiroid receptorcsalád tagja. Az ösztrogén fokozza a VDR expresszióját, így a D-vitamin/VDR rendszer hatásait is befolyásolja (24). ER és VDR jelenlétét írták le colontumor-sejtvonalakban és humán colorectalis daganatokban (19, 38).

Az ER és a VDR polimorfizmusai számos betegségben jellemző megoszlást mutatnak, így az ER gén XbaI polimorfizmusának hatása van az osteoarthritis (36), a 2-es típusú diabetes mellitus (32) kialakulására és – a VDR gén BsmI polimorfizmusához hasonlóan – kapcsolatát mutatták ki a csont-ásványianyag sűrűségével (BMD) is (22). A VDR gén BsmI polimorfizmusa és az 1-es típusú diabetes mellitus (15), illetve az emlődaganat kialakulása (17) között találtak összefüggést. Klinikai adatok alapján is felmerül a lehetősége az ER és a VDR gének interakciójának (33), például az ER gén XbaI és a VDR gén BsmI bizonyos allélkombinációiban jobban csökken a BMD, mint amikor egyedül vizsgálják a két polimorfizmust (40).

A D-vitamin mellett, *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok bizonyítják a kalciumnak a colorectalis daganatokkal szembeni (25, 28) védő hatását. A csökkent kalcium- és D-vitamin-bevitel fokozott rizikót jelent a colorectalis daganatok kialakulására. Kalciumion (Ca^{2+}) szükséges a sejtosztódáshoz és sejtdifferenciációhoz, intercellularis kapcsolatok és szignáltranszdukciós kaszkádok résztvevője (3). Ikervizsgálatok szerint a szérumkalciumszint nagyrészt genetikai faktorok által meghatározott (39). Ennek kulcsfontosságú lehet az ún. kalcium-érzékelő receptor (CaSR), amely az extracelluláris ionos kalcium koncentrációját detektálva az adott célszervekben reagál a változásra, így szabályozva a szervezet kalcium-homeosztázisát (4). Egy munkacsoport összefüggést talált a CaSR gén 986 Ala/Ser polimorfizmusa (A986S) és az eltérő kalciumszintek között egészséges felnőttekben (6).

Mindezek mellett ismert, hogy colorectalis daganatokban döntően az erbB-2 (más néven HER-2/neu), az epidermalis növekedési faktor-receptor (EGFR, más néven erbB-1) és a ras onkogének megnövekedett expressziójának, illetőleg a p53 tumorszuppresszor gén mutációjának van diagnosztikus és prognosztikus jelentősége (2, 12, 14, 20, 27). A nukleáris szteroid/tiroid receptorcsalád részben az EGFR és az erbB-2 receptor transzkripciójának szabályozása révén fejti ki a sejtproliferációt befolyásoló hatását (8). Az erbB-2 és az EGFR a tirozinkináz receptorok családjába tartozik (23), foszforilációs kaszkádrendszert elindítva a sejtosztódás és a sejtdifferenciálódás szabályozásáért felelős gének expresszióját szabályozzák. Mindkettő megnyilvánul a normális emberi colon-epitheliumban, túlzott jelenlétük azonban malignitást okozhat, sőt az erbB-2 fokozott expresszióját már a premalignus laesiókban is megfigyelték (7, 20). A p53 megnövekedett intracelluláris szintje összefügg mutációjának jelenlétével és korrelál a rossz prognózissal (41). A ras túlzott expressziója (azaz immunhisztokémiai detektálhatósága) folyamatos szignált jelent a sejtosztódásra, független prognosztikai faktor (2, 14).

Ezen tanulmányban vizsgáltuk az ER gén XbaI, a VDR gén BsmI és a CaSR gén A986S polimorfizmusainak eloszlását colorectalis tumorban szenvedőkben és egészségesekben, ezek összefüggését az erbB-2, az EGFR, a ras és a p53 expressziójával, valamint a különböző genotípusok és kombinációik kapcsolatát az UICC stádiumokkal és a prognózissal. A betegeket 5 évig követtük.

Betegek és módszerek

56 sebészileg kezelt betegből, 1992–1994 között eltávolított colorectalis adenocarcinoma került feldolgozásra (átlagéletkor = 64 (23–84) év, nő/férfi = 29/27, UICC stádium: I: 12/56, II: 20/56, III: 19/56, IV: 5/56, malignitás foka: G2 = 56/56). A kontrollcsoportban is meghatároztuk az ER, a VDR és a CaSR genotípusokat. A kontrollcsoportba 112, korban illesztett egészséges személyt vontunk be (átlagéletkor = 63 (23–83) év, nő/férfi = 58/54), gastrointestinalis fájdalom hiánya, negatív családi anamnézis a colorectalis daganatokra és Weber-negativitás alapján. A szövettani mintákat az immunhisztokémiához 4%-os formaldehidben fixáltuk, majd paraffinba ágyaztuk. A proteinblottoláshoz natív szövettani mintákat használtunk.

A polimorfizmusok meghatározásához genomikus DNS-t izoláltunk a sebészileg eltávolított daganatokból és az épben kimetszett normális mucosából a következő módszerrel: 100 mg mechanikusan homogenizált szövetdarabot 1,2 ml DNS lízis oldatban (100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 8,0 25 mM EDTA pH 8,0, 0,5% SDS, és 0,1 mg/ml proteináz K végkoncentráció) 50 °C-on, 18 órán keresztül emésztettünk. A DNS koncentrációját extrahálás és kicsapás után UV-spektrofotométerrel mértük. A kontrollcsoport DNS-mintáit perifériás vérből izoláltuk.

Genotipizálás

Az ER gén XbaI, a VDR gén BsmI és a CaSR gén A986S polimorf régiót tartalmazó szekvenciáját PCR-technikával amplifikáltuk. Az ER gén PCR-hez felhasznált primerek: primer 1:5' CTG CCA CCC TAT CTG TAT CTT TTC CTA TTC TCC 3' 34-mer, primer 2:5' TCT TTC TCT GCC ACC CTG GCG TCG ATT ATC TGA 3' 33-mer (10 μM végső koncentráció). A VDR gén PCR-hez felhasznált primerek: primer 1:5' AAC CAG CGG GAA GAG GTC AAG GG 3' 23-mer, primer 2:5' CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA 3' 30-mer (2,5 μM végkoncentráció). A PCR reakció mindkét gén esetében 50 μL térfogatban zajlott, a következő összetételben: 5 μl 10 × PCR reakció puffer, 1 μl dNTP (10 mM végkoncentráció), 5 μl 25 mM $MgCl_2$, 10 μl DNS (1 μg), 1–1 μl primer 1 és 2, 0,4 μl (2 U/μl) Taq (Promega, Madison, USA) és 26,6 μl desztillált víz. A PCR program a következő volt: 95 °C 2 min, 85 °C 3 min, 5 × (70 °C 210 sec, 95 °C 30 sec), 30 × (70 °C 105 sec, 90 °C 30 sec), 10 × (70 °C 210 sec, 95 °C 30 sec) és 70 °C 15 min. Az amplifikált PCR terméket az ER polimorfizmusnál XbaI enzimmel (Promega, Madison, USA) emésztettük 37 °C-on éjszakán át, míg a VDR polimorfizmusok meghatározásához BsmI restrikciós enzimet használtunk (BioLabs, Beverly, USA) (65 °C, 90 min). Emésztés után a reakcióelegyet 10 μg/ml etidium-bromidot tartalmazó 2%-os agarózgélen futtattuk. Értékelés: X, B jellel jelöljük az allélt, ha az nem tartalmazza a XbaI, BsmI restrikciós enzim helyet – x, b, ha tartalmazza azt, és az enzim emészt. Így (mivel minden génből apai és anyai is van) a genotípusok a következők: XX, Xx, xx, illetőleg BB, Bb, bb.

A CaSR gén A986S polimorfizmus meghatározásához felhasznált primerek: primer 1:5' ACG GTC ACC TTC TCA CTG ACG TTT GAT GAG CCT CAG AAG TAC T 3' 43-mer, primer 2:5' GCT TTG ATG AGC CTC AGA AGA TCG 3' 24-mer, primer 3:5' CTC TTC AGG GTC CTC CAC CTC T 3' 22-mer (10 μM végső koncentráció). A PCR reakció 20 μl térfogatban, a következő kondiciók mellett zajlott: 2 μl 10 × PCR reakció puffer, 4 μl dNTP (1mM), 1,2 μl 25 mM $MgCl_2$, 1 μl DNS (25 ng/ml), 3–2–1 μl (primer -3, -2, -1), 0,1 μl (0,5 U/μl) Taq (Promega, Madison, USA) és 5,7 μl desztillált víz. A PCR program a következő volt: 94 °C 12 min, 35 × (94 °C 20 sec, 55 °C 20 sec, 72 °C 30 sec) és 72 °C 5 min. A CaSR génnek a 986-os helyen való eltérése alapján (attól függően, hogy alanint vagy szerint tartalmaz) két típusa van: az A allél és az S allél, ezért a genotípusok a következők: AA, AS, SS. Az electroforetikus szeparáció 7%-os Spreadex/acrilamide-bis (29:1) gélen történt (Elchrom, Cham, Svájc). A PCR reakciókhoz Hybaid Express (Teddington, Middlesex, Anglia) készüléket használtunk.

Immunhisztokémia és proteinblotting

Az erbB-2, EGFR, ras és p53 fehérjék expresszióját immunhisztokémiai és proteinblotting módszerekkel határoztuk meg, amelyek részletes leírását korábbi közleményünk tartalmazza

(31). A szövettani mintákat a proteinblottoláshoz mechanikusan szolubilizáltuk. A mintákat 7 mg/ml fehérjekoncentrációra állítottuk és 1%-os BSA-val való blokkolás után 200 µl mintát blottoltunk a nitrocellulóz membránra (0,45 µm pórusméret) Bio-Dot mikrofiltrációs apparátus (BioRad) használatával. A következő hígításokat alkalmaztuk a monoklonális antitesteknél: erbB-2 (BioGenex, Mainz, Németország) 1:40, EGFR külső domén (Boehringer, Mannheim, Németország) 1:20, ras (Boehringer) 1:20, p53 (DAKO DO-7, Hamburg, Németország) 1:40. Az inkubáció szobahőmérsékleten, éjszakán keresztül zajlott. Mosás után kecske anti-egér Ig-Fab peroxidázzal konjugált (Boehringer) második antitestet használtunk 1:1000 hígításban 1 órán keresztül, szobahőmérsékleten. A peroxidáz aktivitását 4 kloro-naftolt, peroxidot, TBS-t és metanolt tartalmazó oldattal tettük láthatóvá. Mindkét esetben szemikvantitatív analízist végeztünk. Csak azokat a mintákat vontuk be a vizsgálatba, melyek mindkét módszerrel azonos eredményt adtak.

Statisztika

A polimorfizmusok eloszlásának és a különböző genotípusok és onkoprotein-expressziók közti korrelációk meghatározásához χ^2 és Fisher-exact tesztet használtunk.

Eredmények

Az ER gén xx és Xx, illetve a VDR gén BB és Bb genotípusaiban szignifikánsan gyakoribb erbB-2 expressziót mutattunk ki, szemben az XX és bb genotípussal *(1. táblázat)*. Az ER gén XX genotípusában szignifikánsan ritkább EGFR külső domén-expressziót is találtunk (EGFR-expresszió nincs: xx = 6/19, Xx = 4/19, XX = 9/19; van EGFR-expresszió: xx = 12/37, Xx = 18/37, XX = 7/37; p = 0,049). Az ER és a VDR genotípusok a többi onkogén expressziójával nem korreláltak. Nem találtunk összefüggést a vizsgált ER és VDR-gén polimorfizmusok és az UICC stádiumok, illetve az ötéves túlélés között sem.

Az ER gén XbaI és a VDR gén BsmI polimorfizmusának kombinációja esetén az XXbb genotípusú betegekben szignifikánsan kevésbé expresszálódott az erbB-2 (5/7 esetben nem volt, 2/7 esetben volt expresszió) szemben más genotípus-kombinációkkal (Xxbb = 0/7 vs. 7/7, XxBb = 1/5 vs. 4/5, XXBb = 1/5 vs. 4/5, xxBb = 1/5 vs. 4/5; p = 0,0011). Hasonlóan az Xxbb és XxBb genotípusok esetén szignifikánsan gyakoribb EGFR külső domén-expresszió volt látható (nincs EGFR-expresszió: Xxbb = 1/7, XxBb = 0/5, van EGFR-expresszió: Xxbb = 6/7, XxBb = 5/5) szemben más genotípusokkal (XXbb = 3/7 vs. 4/7, XXBb = 3/5 vs. 2/5, xxBb = 2/5 vs. 3/5; p = 0,026) (csak a leggyakoribb kombinációkat tüntettük fel, n = 29). Nem volt eltérés az ER/VDR/CaSR más allélkombinációi esetében az összes vizsgált paraméterben.

1. táblázat: A erbB-2 gén expressziója és az ösztrogén-recptor gén (ER) illetve a D-vitamin-receptor gén (VDR) polimorfizmusainak viszonya colorectalis adenocarcinomában

	Genotípus			
	ER gén		VDR gén	
	xx és Xx	XX	BB és Bb	bb
erbB-2 expresszió				
nincs (n = 19)	9/56	10/56	8/56	11/56
van (n = 37)	31/56*	6/56	26/56**	11/56
Összes (n = 56)	40	16	34	22

*χ^2 = 8,157, p = 0,0043; **χ^2 = 4,18, p = 0,041

Az ER gén XbaI és a VDR gén BsmI genotípus eloszlása nem különbözött a beteg- és kontrollcsoportban (VDR: betegek: BB = 13/56, Bb = 21/56, bb = 22/56, kontroll: BB = 21/112, Bb = 54/112, bb = 37/112; ER: betegek: XX = 16/56, Xx = 22/56, xx = 18/56, kontroll: XX = 16/112, Xx = 71/112, xx = 25/112). A normális mucosa és a daganatszövet genotípusa között sem volt eltérés. A CaSR gén A986S genotípus-eloszlása viszont szignifikánsan eltérő volt a két csoport között, azaz a CaSR gén AA genotípusa gyakrabban fordult elő a betegekben, szemben a kontrollcsoporttal (betegek: AA = 36/56, AS = 20/56, SS = 0/56, kontroll: AA = 36/112, AS = 74/112, SS = 2/112; p = 0,0004).

Azon betegek esetében, akiknél a vizsgált 4 onkogén (illetőleg minimum 3) együttes jelenléte volt észlelhető és CaSR AA genotípusúak voltak, megállapítható volt, hogy szignifikánsan magasabb UICC stádiumban került daganatuk felismerésre, míg az AS genotípushoz alacsonyabb UICC stádiumok tartoztak *(2. táblázat)*.

Az ötéves követési periódus alatt (1992–1999) 17/56 beteg halt meg tumorrecidíva, illetve metasztázisok következtében, mindannyian a III., illetve IV. UICC stádiumokban. A meghalt betegek között az AA genotípus előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az öt év után még élő betegekéhez képest, azaz AA (n = 36): 13/36 vs. 23/36, AS (n = 20): 4/20 vs. 16/20 (p < 0,05). Nem volt korreláció azonban a CaSR gén A986S allélpolimorfizmusa és különkülön az erbB-2, az EGFR külső domén, a ras és a p53 expressziója között sem.

Az immunhisztokémia és a proteinblotting eredménye azonos volt az onkoproteinek normális mucosában, illetve az adenocarcinomában való expressziójának kimutatásában. Az onkoproteinek expressziója szignifikánsan különbözött a normál és a tumoros szövetben *(3. táblázat)*. Az erbB-2, az EGFR külső domén, a ras és a p53 proteinek együttes (ko)-expressziója a daganatszövetben szignifikánsan magasabb volt, mint a normális mucosában (16/56 vs. 1/56; p < 0,001). Az erbB-2 és az EGFR expressziója korrelált a rossz prognózissal (p < 0,05).

2. táblázat: A kalcium-érzékelő receptor (CaSR) A986S polimorfizmusa és a vizsgált gének együttes expressziója (4 ill. minimum 3) a különböző UICC stádiumú colorectalis adenocarciomában szenvedő betegekben (a vizsgált 56 betegből 32 esetében fordult elő 3 illetve 4 onkogén együttes expressziója)

	UICC			
	1	2	3	4
AA (n=20)	4/20	3/20	9/20	4/20
AS(n=12)	4/12	6/12	2/12	0/12

p= 0,026, χ^2= 4,97

3. táblázat: Az erbB-2 az EGFR külső domén, a ras és a p53 megnövekedett jelenléte colorectalis adenocarcinomában és a colorectum normális mucosájában

	Daganatszövet	Normális mucosa
erbB-2	37/56*	3/56
EGFR kölső domén	37/56*	6/56
p53	43/56*	9/56
ras	39/56*	6/56

*p< 0,0001 vs. normális mucosa

Megbeszélés

Munkánkban kapcsolatot találtunk az ER gén XbaI polimorfizmusa és az erbB-2, valamint az EGFR onkogének expressziója között, emberi colorectalis daganatokban, azaz találtunk olyan genotípust (XX), melyben alacsonyabb volt e két fehérje expressziója. Hasonlóan, a VDR gén bb genotípusával is ritkábban járt együtt az erbB-2 fehérje expressziója (31). Az ER/VDR genotípusok kombinációja esetén találtunk olyat (XXbb), amelyben alacsony, míg más genotípus-kombinációkban magasabb volt a két onkogén mennyisége.

Az erbB-2 gén expressziója prognosztikai faktor colorectalis daganatokban (17, 20), míg az EGFR a colonmucosa hiperproliferatív állapotáért felelős (27). Az erbB-2 és az EGFR gyakran együttesen van jelen a tumorokban, ezáltal fokozottabban rontják a prognózist, mint egymagukban, mivel heterodimerizációjukkal sokszorosára nő a sejtproliferációs hatásuk (7, 23). Az EGFR külső doménje tartalmazza az erbB-2-vel heterodimert alkotó részt (29). Eredményeink, arra utalnak tehát, hogy az ER és a VDR gének egyes genotípusaival együtt járó megnövekedett erbB-2 és EGFR expresszió nagyobb rizikót jelent a daganat kialakulására.

Az ER és a VDR gének általunk vizsgált polimorfizmusainak jelentőségét számos betegségben leírták (15, 17, 22, 36, 37). Munkánk újabb adattal szolgál az intronikus polimorfizmusok szerepének és az ER/VDR-rendszer interakciójának megértéséhez, amelynek egyik lehetséges kulcspontja a periférián az androgéneket ösztrogénekké konvertáló aromatáz enzim. Az aromatáz enzim D-vitamin/VDR komplex kötőhelyet (ún. VDRE) tartalmaz (13), azaz a D-vitamin/VDR-rendszer szabályozza a működését.

Indirekt bizonyítékok támasztják alá a nukleáris szteroid/tiroid és a tirozinkináz receptorcsalád tagjai közötti interakciót (18). Adataink alapján az ösztrogén/ER és a D-vitamin/VDR a sejtproliferációt részben az erbB-2 és az EGFR expressziójának szabályozásával befolyásolhatja. Számos, a sejtproliferációt szabályozó gén tartalmaz VDRE-t és ösztrogén/ER komplex kötőhelyet (ERE) a promóter régiójában, ahova a hormon-receptor komplex bekapcsolódik és szabályozza az illető gén átírását. Az erbB-2 ERE-t (16), míg az EGFR VDRE-t tartalmaz (10).

Másokhoz hasonlóan, azt találtuk, hogy a colorectalis daganatokban prognosztikai és patogenetikai faktornak számító erbB-2, EGFR, ras nagy mennyiségben van jelen, illetve a mutáns p53 is kimutatható, szemben a normális mucosával. A p53 központi szerepet játszik a colorectalis daganatok progressziójában (12, 14), expressziójának immunhisztokémiai detektálhatósága összefügg mutációjának jelenlétével, ugyanis a mutáció miatt sokszorosára nő a féléletidő, így kimutathatóvá válik, szemben a rövid féléletidejű normális p53-mal (41). A normális p53 funkció elvesztése a sejt genetikai instabilitásához vezet. A GTP-kötő fehérjék csoportjába tartozó ras, különböző növekedési faktorok jelátviteli pályájában vesz részt (például erbB-2, EGFR), megnövekedett expressziója állandó késztetést jelent a sejtosztódásra, független prognosztikai faktor (2, 14).

Az ER, a VDR és a CaSR gének általunk vizsgált polimorfizmusai önmagukban nem befolyásolták az UICC stádiumokat, azonban abban az esetben, ha a vizsgált onkogének együttes expressziója volt jelen, a CaSR gén A986S exonikus polimorfizmusa kapcsolatban volt az UICC stádiumokkal. Az AA genotípusú betegek a daganat felfedezésének idejében szignifikánsan magasabb UICC stádiumokban (III., IV.), azaz rosszabb állapotban voltak, szemben a heterozigótákkal (AS), akiknek az UICC stádiumuk alacsonyabb (I., II.) volt. *Cole és mtsai* kimutatták, hogy a homozigóta AA genotípus alacsonyabb szérum-kalcium-szinttel jár együtt az AS heterozigótákhoz és az SS homozigótákhoz képest (6). A colon-adenocarcinomás betegeink között az AA genotípus sokkal gyakoribb volt, mint a kontrollcsoportban. Ezenfelül a vizsgált periódus alatt elhunyt betegek között az AA genotípus előfordulása szintén gyakoribb volt az öt év után még élő betegekhez képest. Eredményünk felhívja a figyelmet, hogy az élethosszan tartó – normál határokon belüli, de – viszonylagosan alacsonyabb szérumkalcium-koncentráció rizikófaktor lehet a colorectalis daganatok kialakulásában.

Az utóbbi elképzelést támasztják alá azok a vizsgálatok, amelyek a D-vitamin és a kalcium antiproliferációs hatását *in vivo* és *in vitro* is megerősítik (21, 25, 35). Kísérletekben a zsírok (és más karcinogének) epithelialis proliferációt okozó hatását a kalcium- és D-vitamin-pótlás gátolta (26, 30, 42). Epidemiológiai adatok bizonyítják, hogy az alacsony kalcium- és D-vitamin-bevitel és a colorectalis daganatok előfordulásának gyakorisága között fordított összefüggés van (28), illetve a magas fitoösztrogén-tartalmú szemivegetáriánus diéta véd a colorectalis daganatok kialakulása ellen (1, 34). A legutóbbi metaanalízis szerint az ösztrogénpótló-kezelés 30–50%-kal csökkentette a colorectalis daganatok incidenciáját (5, 11).

Eredményeink összefoglalásaként felhívjuk a figyelmet az ösztrogén/ER, a D-vitamin/VDR és a Ca^{2+}/CaSR rendszer potenciális szerepére a colorectalis daganatok kialakulásának patogenetikai folyamatában, ennek a végleges igazolása azonban még további vizsgálatokat igényel.

IRODALOM: 1. *Adlercreutz, H., Mazur, W.:* Phyto-oestrogens and Western diseases. Ann. Med., 1997, *29*, 95–120. – 2. *Boss, J. L., Fearon, E. R., Hamilton, S. R. és mtsai:* Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. Nature, 1987, *327*, 293–297. – 3. *Bostik, R. M.:* Human studies of calcium supplementation and colorectal epithelial cell proliferation. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1997, *6*, 971–980. – 4. *Brown, E. M., Polack, M.:* The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. Ann. Rev. Med., 1998, *49*, 15–29. – 5. *Chen, M. J., Longnecker, M. P., Morgenstern, H. és mtsai:* Recent use of hormone replacement therapy and the prevalence of colorectal adenomas. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1998, *7*, 227–230. – 6. *Cole, D. E. C., Peltekova, V. D., Rubin, L. A. és mtsai:* A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. Lancet, 1999, *353*, 112–115. – 7. *Dougall, W. C., Qian, X., Greene, M. I.:* Interaction of the neu p185 and EGF receptor tyrosine kinases: implications for cellular transformation and tumor therapy. J. Cell Bioch., 1993, *53*, 61–73. – 8. *Fernandez-Pol, J. A.:* Modulation of EGF receptor protoonkogene expression by growth factors and hormones in human breast carcinoma cells. Crit. Rev. Oncog., 1991, *2*, 173–185. – 9. *Gennari, L., Becherini, L., Masi, L. és mtsai:* Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. Calcif. Tissue Int., 1997, *61*, 460–463. – 10. *Gonzalez, E. A., Martin, K. J.:* The human epidermal growth factor receptor promoter contains a vitamin D response element (abstract). J. Bone Miner. Res., 1997, *12*, S332. – 11. *Grodstein, F., Newcomb, P. A., Stampfer, M. J.:* Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am. J. Med., 1999, *106*, 574–582. – 12. *Hamelin, R., Laurent-Puig, P., Olschwang, S. és mtsai:* Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. Gastroenterol., 1994, *106*, 42–48. – 13. *Harada, N., Utsumi, T., Takagi, Y.:* Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P450 gene by alternative use of multiple exons I and promoters, and switching of tissue-specific exons I in carcinogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, *90*, 11312–11316. – 14. *Hayashi, Y., Widjono, Y. N., Ohta, K. és mtsai:* Expression of EGF, EGF receptor, p53, v-erbB and ras p21 in colorectal neoplasm by immunostaining paraffin-embedded tissues. Pathol. Int., 1994, *44*, 124–130. – 15. *Hitman, G. A., Mannan, N., McDermott, M. F.*

és mtsai: Vitamin D receptor gene polymorphism influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. Diab., 1998, *47,* 688–690. – 16. *Hua, W., Christianson, T., Rougeot, C. és mtsai:* SKOV3 ovarian carcinoma cells have functional estrogen receptor but are growth-resistant to estrogen and antiestrogens. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1995, *55,* 279–289. – 17. *Ingles, S. A., Garcia, D. G., Wang, W. és mtsai:* Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). Cancer Causes Control, 2000, *11,* 25–30. – 18. *Ignar-Trowbridge, D. M., Teng, C. T., Ross, K. A. és mtsai:* Peptide growth factors elicit estrogen receptor-dependent transcriptional activation of an estrogen-responsive element. Mol. Endocrinol., 1993, *7,* 992–998. – 19. *Kaklamanos, I. G., Bathe, O. F., Franceschi, D. és mtsai:* Expression of receptors for estrogen and progesterone in malignant colonic mucosa as a prognostic factor for patient survival. J. Surg. Oncol., 1999, *72,* 225–229. – 20. *Kapitanovic, S., Radosevic, S., Kapitanovic, M. és mtsai:* The expression of p185 (HER-2/neu) correlates with stage of disease and survival in colorectal cancer. Gastroenterol., 1997, *112,* 1103–1113. – 21. *Kleibeuker, J. H., van der Meer, R., de Vries, E. G.:* Calcium and vitamin D: possible protective agents against colorectal cancer? Eur. J. Cancer, 1995, *31A,* 1081–1084. – 22. *Kobayashi, S., Inoue, S., Hosoi, T. és mtsai:* Association of bone mineral density with polymorphism of estrogen receptor gene. J. Bone. Miner. Res., 1996, *11,* 306–311. – 23. *Kolibaba, K. S., Druker, B. J.:* Protein tyrosine kinases and cancer. Biochim. Biophis. Act., 1997, *1333,* F217–F248. – 24. *Liel, Y., Shany, S., Smirnoff, P. és mtsai:* Estrogen increases 1,25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. Endocrinol., 1999, *140,* 280–285. – 25. *Lipkin, M., Newmark, H.:* Calcium and the prevention of colon cancer. J. Cell Biochem., 1997, *22* (Suppl.), 65–73. – 26. *Llor, X., Jacoby, R. F., Teng, B. B. és mtsai:* K-ras mutations in 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. Cancer Res., 1991, *51,* 4305–4309. – 27. *Malecka-Panas, E., Kordek, R., Biernat, W. és mtsai:* Differential activation of total and EGF receptor (EGFR) tyrosine kinase (tyr-k) in the rectal mucosa in patients with adenomatosus polyps, ulcerative colitis and colon cancer. Hepatogastroenterol., 1997, *44,* 435–440. – 28. *Martinez, M. E., Giovannucci, E. L., Colditz, G. A. és mtsai:* Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. J. Natl. Cancer Inst., 1996, *88,* 1375–1382. – 29. *O'Rourke, D. M., Nute, E. J. L., Davis, J. G. és mtsai:* Inhibition of a naturally occuring EGFR oncoprotein by the p185neu ectodomain: implications for subdomain contributions ro receptor assembly. Onkogéne, 1998, *16,* 1197–1207. – 30. *Pence, B. C., Buddingh, F.:* Inhibition of dietary fat-promoted colon carcinogenesis in rats by supplemental calcium or vitamin D (3). Carcinogenesis, 1988, *9,* 187–190. – 31. *Speer, G., Dworak, O., Cseh, K. és mtsai:* Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism correlates with the erbB-2/HER-2 expression in human rectal cancer. Oncology, 2000, *58,* 242–247. – 32. *Speer, G., Cseh, K., Winkler, G. és mtsai:* Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. Eur. J. Endocrinol., 2001, *144,* 1–6. – 33. *Suarez, F., Rossignol, C., Garabédian, M.:* Interactive effect of estradiol and vitamin D receptor gene polymorphism as a possible determinant of growth in male and female infants. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83,* 3563–3568. – 34. *Tham, D. M., Gardner, C. D., Haskell, W. L.:* Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83,* 2223–2235. – 35. *Thomas, M. G., Tebbutt, S., Williamson, R. C.:* Vitamin D and its metabolites inhibit cell proliferation in human rectal mucosa and a colon cancer cell line. Gut, 1992, *33,* 1660–1663. – 36. *Ushiyama, T., Ueyama, H., Inoue, K. és mtsai:* Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. J. Rheumatol., 1998, *25,* 134–137. – 37. *Vandevyer, C., Wylin, T., Cassiman, J. J. és mtsai:* Influence of the vitamin D receptor gene alleles on bone mineral density in postmenopausal and osteoporotic women. J. Bone Miner. Res., 1997, *12,* 241–247. – 38. *Vandewalle, B., Adenis, A., Hornez, L. és mtsai:* 1,25-hidydroxyvitamin D3 receptors in normal and malignant human colorectal tissues. Cancer Lett., 1994, *86,* 67–73. – 39. *Whitfield, J. B., Martin, N. G.:* The effects of inheritance on constituents of plasma: a twin study on some biochemical variables. Ann. Clin. Biochem., 1994, *21,* 176–183. – 40. *Willing, M., Sowers, M., Aron, D. és mtsai:* Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. J. Bone Miner. Res., 1998, *13,* 695–705. – 41. *Wynford-Thomas, D.:* p53 in tumor pathology: can we trust immuncythochemistry? J. Pathol., 1992, *166,* 329–330. – 42. *Xue, I., Lipkin, M., Newmark, H. és mtsai:* Influence of dietary calcium and vitamin D on diet-induced epithelial cell hyperproliferation in mice. J. Natl. Cancer. Inst., 1999, *91,* 176–181.

(Speer Gábor dr., *Budapest,* Korányi S. u. 2/a. 1083)

Fontos értesítés olvasóink és szerzőink számára

Az Orvosi Hetilap Szerkesztőségének címe *2001. május 1-jétől* megváltozik.

***Az új cím:* 1054 Budapest, Zoltán u. 8. V. em.**

1245 Budapest 5., Pf.: 1012 · Tel.: 36 (1) 331-0781 · Fax.: 36 (1) 312-2450 · E-mail: medkiad@mail.matav.hu

Kérjük, hogy a jelzett időponttól kezdve a kéziratokat és valamennyi levelezésüket az új címre juttassák el.

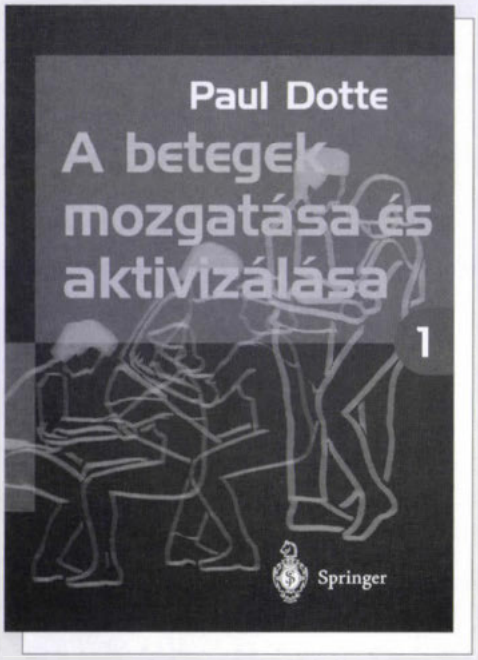
Szerkesztőség

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

Telefon: 06-20-9349-449

KÖNYVAJÁNLAT

Springer
TUDOMÁNYOS KIADÓ



Ár: 3200 Ft
Terjedelem: 168 oldal

Paul Dotte:

A betegek mozgatása és aktivizálása

I. kötet

A világ egyik legdinamikusabban terjedő betegmozgatási módszerét bemutató, magyar nyelven most először megjelenő kötet bizonyára népszerű lesz a hazai olvasók körében is, mert a testmechanika alapelveinek ismereteire támaszkodva, új alapokra helyezi a betegek mozgatását.
A Paul Dotte által kidolgozott módszer kezdetben az ápolószemélyzetet érő megerőltetés következtében fellépő gerincfájdalmak megelőzésére, a helyes testtartás kialakítására irányult, de később hasznosnak bizonyult a vázizom-rendszer zavarainak leküzdésében is. Hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy ez a módszer az ápolás minőségét is mélyen érinti, és jelentős mértékben hozzájárul a betegek lokomotoros függetlenségéhez.
Ez a módszer magában hordozza a beteggel való teljesebb kommunikáció lehetőségét is, így oktatása nemcsak az ápolók ügye az ápolókért, ennél sokkal tágabb perspektívát nyújt, nevezetesen a beteg önmegvalósításának lehetőségét, sőt a gyógyuláshoz vezető utat is.
A gazdagon illusztrált műben a szerző az egyes gyakorlatokat csoportosítva, a mozdulatokat rajzokkal megjelenítve mutatja be, ezzel is segítve a módszer könnyebb elsajátítását.
A módszer fő szakmai erényei közé tartozik,hogy egyszerű, kézenfekvő technikákat sorakoztat fel, amelyek tudományos megalapozottsággal, egymásra épülve alkotnak egysége módszert. A gyakorlatok technikai kivitelezése nem személytelen; következetesen figyelembe veszi a beteg meglévő, illetőleg fejleszthető képességeit, készségeit, és a feladatok végrehajtásában igényli a beteg aktív részvételét. A gyakorlatok felépítésében az ápoló gerincének védelme, azaz a gerincet veszélyeztető rizikófaktorok kivédése egyenrangú szere-pet kap, így a beteg mozgatása a technika elsajátítása révén többé nem nehéz fizikai megterheléssel járó feladat.
A könyv elsősorban a betegek ellátásában részt vevő ápolóknak nyújt segítséget, de hasznos valamennyi, a betegekkel kapcsolatba kerülő személy, így az orvos, a gyógytornász, a körzeti nővér, a mentőápoló, a beteghordó, sőt a laikus családtag számára is.

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

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Paul Dotte:* **A betegek mozgatása és aktivizálása I.** című könyvet

..... példányban, 3200 Ft/példány áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

Hemifacialis spasmus műtéti kezelésének eredménye MR-angiográfiával kimutatott microvascularis kompresszió esetén

Barzó Pál dr., Vörös Erika dr.[1,4], Klivényi Péter dr.[2], Krizsán László dr.[3] és Bodosi Mihály dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Idegsebészeti Klinika (igazgató: Bodosi Mihály dr.)
Radiológiai Klinika (igazgató: Palkó András dr.)[1]
Neurológiai Klinika (igazgató: Vécsei László dr.)[2]
Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, Ideggyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Szabó Mihály dr.)[3]
Nemzetközi Egészségügyi Központ, Szeged (orvos-igazgató: Csernay László dr.)[4]

A szerzők hemifacialis spasmusban szenvedő 11 betegnél végzett Jannetta szerinti microvascularis dekompresszió műtéti eredményéről adnak számot. A műtéti indikáció felállításához háromdimenziós „time of flight" mágneses rezonanciás angiográfiát végeztek 0,5T Elscint Gyrex V DIx berendezéssel. Natív és kontrasztanyagos vizsgálat történt 3 standard síkban, vékony- és vastag rétegű maximum intensity projection rekonstrukcióval. A 16 hemifacialis spasmusban szenvedő betegből (11 nő, átlagéletkor 53 év) 13 esetben mutattak ki microvascularis kompressziót. Ezen betegek közül 11 esetben végeztek microvascularis dekompressziót. A műtéti és a neuroradiológiai lelet minden esetben egyezett. Az operációt követően a hemifacialis spasmus 5 esetben azonnal, míg 4 esetben néhány héttel később teljesen megszűnt. Egy esetben a tünetek jelentősen csökkentek (naponta 1–4 spasmus jelentkezik), míg egy esetben a beavatkozás csaknem eredménytelen volt. A nem operált 4 beteg állapota, bár hullámzó volt, az eltelt időszakban lényegében változatlan maradt, sem spontán gyógyulás, sem a gyógyszeres kezelésre érdemi javulás nem következett be. Összefoglalva elmondható, hogy a hemifacialis spasmus műtéti kezelése után az esetek többségében gyógyulás következik be, főként akkor, ha a műtéti indikáció felállításához MR-angiográfiás vizsgálat is történik.

Kulcsszavak: hemifacialis spasmus, microvascularis dekompresszió, MR-angiográfia

Follow-up results of microvascular decompression in hemifacial spasm – the role of 3D MR angiography in detection of neurovascular compression. The authors evaluated the follow-up results of microvascular decompression (sec. Janetta) in 8 patients with hemifacial spasm (HFS). Indication was based on there dimensional time of flight magnetic resonance angiography with 0.5T Elscint Gyrex V Dix equipment. Contrast material was administered in every case and maximum intensity projection and thin slice reconstruction were performed in three standard directions. Vascular contact with the facial nerve in the entry zone was identified on the symptomatic side in 10 patients. No contact was detected in 2 cases. Microvascular decompression was performed in 8 cases. The surgical and neuroradiological findings were identical in every cases. Five patients were completely free of HFS immediately after surgery, and another 2 patients became free of HFS during the next few weeks. Only 1 patient had uncured symptoms. In conclusion, the authors suggest that microvascular decompression of the facial nerve may evolve as the method of choice if vascular contact is proved by 3D TOF MRA.

Key words: hemifacial spasm, microvascular decompression, MR angiography

A hemifacialis spasmus (HFS), melyet az egyik oldali nervus facialis által beidegzett arcizmok intermittáló, akaratlan, paroxizmális hyperkineticus mozgása jellemez, relatíve ritkán előforduló kórállapot. A betegséget gyermek-, sőt csecsemőkorban is észlelték, az esetek többségében közép és idős korban alakul ki. Nőkben kétszer olyan gyakran fordul elő, mint férfiakban, és többnyire a bal oldal érintett (13, 14, 20). A betegség előrehaladtával szinkinézisek, facialis paresis, valamint a tartós spasmus következtében látászavar, esetleg étkezési nehézség fordulhat elő. Egyes esetekben az abnormális mozgások akár alvás vagy anesztézia alatt is fennmaradhatnak és emóciók, stressz, fáradtság, illetve az arc mozgásai fokozhatják.

A microvascularis dekompressziót (MVD) hemifacialis spasmusban először *Scoville* írta le 1969-ben (18), bár a kórkép hátterében a nervus facialis vascularis kompressziójának lehetőségét *Campbell és Keedy* vetette fel 1947-ben (4). Azóta az eljárás az egyre sikeresebb beavatkozások és a csökkenő szövődmények miatt széles körben elterjedt (6, 9, 11, 19, 23). Jelenleg az MVD utáni gyógyulás mértéke 54 és 84% között van tanulmányoktól és utánkövetésektől függően. A legtöbb szerző, felhívja a figyelmet azonban arra, hogy a gyógyult esetek közel felében a javulás lassú, akár több hónapot is igénybe vehet (7, 10, 12).

Már a kezdeti tapasztalatok arra utaltak, hogy azokban az esetekben várható a legjobb műtéti eredmény, ahol az érkacs az ideg belépési zónájában okoz kompressziót. Mindezek alapján, felvetődik a kérdés, hogy a mai noninvazív vizsgálóeljárások birtokában javíthatjuk-e a műtéti eredményt az MR-angiográfiás (MRA) vizsgálat segítségével

jobban szelektált csoportban. Munkánk során ezen vizsgálóeljárás metodikáját és az általa kiválasztott betegek műtéti eredményeit adjuk közre.

Anyag és módszer

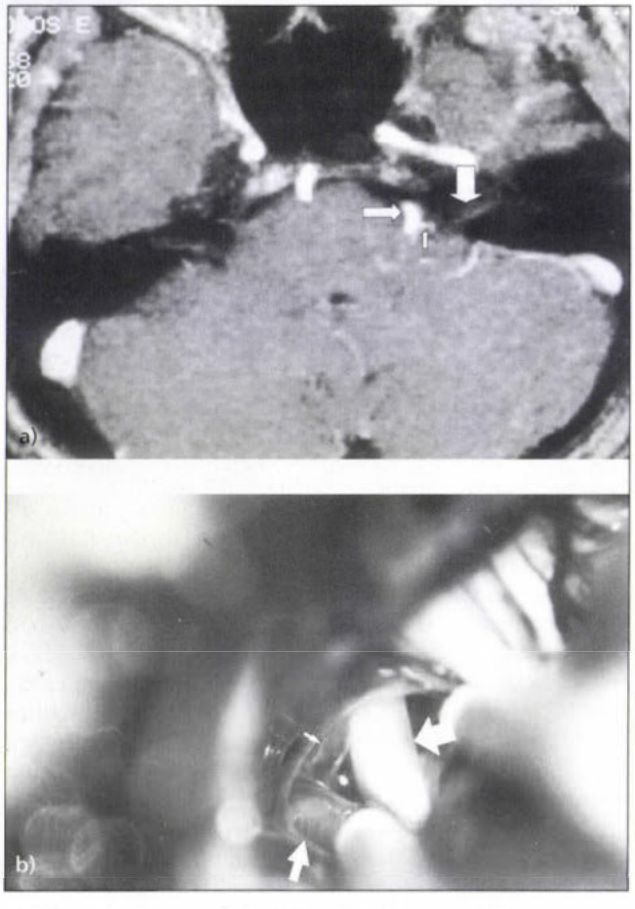
1997. január 1. és 1999. április 30. között tizenhat beteget vizsgáltunk HFS miatt, ezek közül két esetben a hemifacialis spasmus trigeminus neuralgiával együtt jelentkezett.

MR-angiográfia

A háromdimenziós „time of flight" MR-angiográfiák 0,5 T ELSCINT V Dlx mágneses rezonanciás berendezésen készültek. A hemifacialis spasmus, illetve a fájdalmas oldali nervus trigeminus és nervus facialis ciszternális szakaszának lefutásával párhuzamosan 30–50 mm vastagságú mérési volument jelöltünk ki, úgy, hogy az idegek a középső szeletekbe kerüljenek. A kijelölt zónában gradiens echoszekvenciát készítettünk 33–38 ms ismétlődési idővel, 9 ms echoidővel és 25° dőlésszöggel. A szeletvastagság 1 vagy 1,5 mm, a látómező 20 × 26 vagy 26 × 26 cm, az aquisitiós mátrix 256 × 256, az excitációk száma 2 volt. A vénák jobb ábrázolása érdekében a felvételeket kontrasztanyag (Magnevist 0,1 mmol/ttkg) adása után megismételtük. Rekonstrukciós képeket maximum intensity projection (MIP) technikával, a szoftver nyújtotta lehetőségeknek megfelelően három standard síkban (axialis, coronalis és sagittalis) készítettünk mindkét oldali nervus trigeminus és facialis belépési zónájáról. Az egy pixel vastagságú, ún. vékonyrétegű rekonstrukciós felvételek az idegek és az erek közti finomabb anatómiai viszonyok megítélését célozták. A vastagabb (egynél több pixel vastagságú) másodlagos képek az éranatómia áttekintését könnyítették meg. A vizsgálati idő (natív és kontrasztos) kb. 16–20 perc volt.

A primer axialis gradiens echoképeket és a rekonstrukciós felvételeket együttesen értékeltük. Vascularis kompressziót akkor feltételeztünk, ha az érintett ideg belépési zónájában valamely érképlet és ideg között kontaktust találtunk *(1/a. ábra)*. Direkt jelként ér okozta benyomatot vagy diszlokációt kerestünk.

Minden betegnél elvégeztük az MRA-vizsgálatot, és a vizsgálati eredmény alapján 13 esetben ajánlottuk fel a műtétet, melyet 11 beteg fogadott el.



1. ábra: A bal nervus facialis éreredetű kompressziója
A 3D TOF MRA **(a)** a kompresszió indirekt jeleként szoros kontaktust mutat az a. vertebralis (nagy nyíl) és a n. facialis (kövér nyíl) között az a. cerebelli inferior posterior (kis nyíl) eredésének szintjében.
A műtéti fotón **(b)** azonos anatómiai helyzet látható

Műtéti technika

A beteget hátonfekvő helyzetben, a fejet 60°-ban az ellenoldal felé fordítva és előrehajtott helyzetben fixáltuk. A processus mastoideus eredésétől medialisan 2 × 2,5 cm-es craniectomiát végeztünk. A liquort leengedve felkerestük a VII–VIII. agyidegeket, illetve két esetben a nervus trigeminust is. A cerebellopontin cisternát megnyitva, az agyidegek teljes lefutását feltártuk és a kompressziót okozó érkacsot, illetve érkacsokat mobilizáltuk *(1/b. ábra)*. Ezt követően az ideg és az érkacs közé oxicellulóz szivacsot helyeztünk.

A betegek átlagos nyomon követési ideje 2 év (a leghosszabb 4 év, a legrövidebb idő 6 hónap) volt. Az eredmények megítéléséhez a betegeket a műtét után észlelt tünetek alapján öt kategóriába soroltuk: kitűnő, ha a műtétet követően a HFS teljesen megszűnt; jó, ha minimális izomspasmus jelentkezett hetente vagy naponta, egy-két alkalommal; gyenge, ha enyhe javulás mellett naponta továbbra is gyakran fordultak elő izomspasmusok; rossz, ha a beteg állapota változatlan maradt. Egy külön kategóriába soroltuk azokat a betegeket, akiknél átmeneti tünetmentesség, illetve jelentős javulás után a tünetek újra jelentkeztek (2, 10, 23).

Eredmények

A 12 beteg átlagéletkora 53 év volt jelentős női dominanciával (11 nő). A betegek tünetei átlagosan 7–8 évvel intézetünkben való megjelenésük előtt kezdődtek, és fele-fele arányban lokalizálódtak a jobb, illetve a bal oldalra.

A 16 betegnél 13 esetben mutatott ki az MRA egyértelmű vascularis kompressziót és ezek közül 11 beteg fogadta el a felajánlott műtétet.

A leggyakrabban az arteria cerebelli anterior inferior okozta a kompressziót, majd ezt követően az arteria cerebelli posterior inferior. Egy-egy alkalommal az arteria cerebelli inferior anterior az arteria vertebralis-szal, illetve az arteria basilaris-szal együtt tartotta nyomás alatt a nervus facialist. A műtéti lelet minden esetben megegyezett a háromdimenziós „time of flight" mágneses rezonanciás angiográfia eredményével.

Két esetben fordult elő enyhe szövődmény, a műtétet követően átmeneti, 1–3 napig tartó fejfájás, hányinger jelentkezett (feltehetően a liquorhypotonia miatt). A más szerzők által említett dysphagia, rekedtség, infekció, liquorsipoly, halláscsökkenés, facialis gyengeség egy esetben sem fordult elő.

Az MRA-vizsgálat után, mind a tizenhat beteget követtük. Az operált betegek átlagos nyomon követési időtartama 24 hónap (minimum 6 hónap, maximum 4 év) volt. Közülük 9 esetben a műtét kitűnő eredményt hozott, azaz 5 betegnél a HFS azonnal a műtét után megszűnt, míg 4 esetben néhány hét, illetve hónap múlva vált a beteg panaszmentessé. Ezen betegek közül két esetben a HFS-hoz azonos oldali trigeminusneuralgia társult, mely szintén megszűnt a beavatkozást követően. Egy betegnél az eredmény jónak volt mondható, azaz a műtét előtt szinte ál-

landó és a teljes félarcra kiterjedő izomösszehúzódások a műtétet követően csak a szem körüli izmokra korlátozódtak és naponta csak 1–4 tic volt észlelhető.

Egy esetben értünk el gyenge eredményt, azonban a beteg elmondása szerint nála is egyre későbbi napszakban indulnak a spasmusok, azaz műtét előtt közvetlenül felébredést követően kezdődtek el, míg ellenőrzéskor már csak délben vagy kora délután jelentkeztek. Az átlagosan 24 hónapos utánkövetés alatt a vizsgált betegcsoportban recidíva, illetve az állapotban visszaesés nem következett be. Mindezek alapján az MR-angiográfiás vizsgálattal támogatott betegkiválasztás és gyógykezelés 91%-ban jó eredményt vagy teljes gyógyulást (82%-ban) hozott.

A nem operált 4 beteg állapota, bár hullámzó volt, az eltelt időszakban lényegében változatlan maradt, sem spontán gyógyulás, sem a gyógyszeres kezelésre érdemi javulás nem következett be.

Megbeszélés

Eddigi tapasztalataink alapján elmondhatjuk, hogy az MR-angiográfiás vizsgálattal tovább javítva a megfelelő betegek kiválasztását, a microvascularis dekompresszióval igen jó eredmények érhetőek el a HFS kezelése esetén. Az átlag kétéves nyomon követés alatt egyik esetben sem tapasztaltuk a tünetek kiújulását.

Az eddig nagy beteganyagokon végzett vizsgálatok, azt mutatták, hogy a HFS gyógyhajlama MVD-t követően igen jó, a legjobb centrumok 81–88% közötti eredményről számolnak be (2, 9, 15, 17), bár a kitűnően (teljesen tünetmentes) és a jól (hetenként egy-két enyhe spasmus) gyógyult betegeket egy csoportba sorolják. Amennyiben mi is így osztályozzuk az eseteket, akkor az általunk operált betegek esetében 91%-ban értünk el jó eredményt, úgy, hogy az összes beteg 82%-a tünetmentessé vált. Számos szerző azonban hangsúlyozza, hogy a betegek egyharmada csak később, akár 6 hónap után válik csak gyógyulttá (19). *Sood és mtsai* kimutatták, hogy minél tovább állt fenn a megbetegedés a kezelés előtt, annál több idő telik el a műtét után a teljes gyógyulásig, illetve javulásig. Beteganyagunk áttekintésekor mi is hasonló eredményt kaptunk, a tizenegy operált betegből mindössze 5 esetében volt a gyógyulás azonnali, két-két beteg csak néhány héttel, illetve hónapokkal a beavatkozást követően vált teljesen panaszmentessé. Feltehetően ez utóbbi a hemifacialis spasmus patofiziológiájával magyarázható, azaz az érkompresszió által létrehozott demyelinisatio teljes helyrehozása igen időigényes. Mindezek alapján számos szerző, úgy véli, hogy az azonnali gyógyulás az ectopiás ingerként szereplő érkontaktus megszüntetésének köszönhető (16), míg a késői gyógyulások a nervus facialis mikrokárosodásának hosszabb regenerációjával (1), illetve a motoros-mag fokozatos stabilizációjával magyarázható (16, 17).

Miközben a beavatkozás az utóbbi 20–30 évben fokozatosan világszerte elterjedt és egyes szerzők több száz vagy több ezer eset kapcsán végeznek elemzéseket, Magyarországon ezt a műtéti eljárást HFS-ben szinte csak elvétve alkalmazzák. Bár betegszámunk ezen tanulmányokkal összehasonlítva nem mondható nagynak, mégis, szükségesnek véltük közreadni eredményünket, hiszen a 82%-os gyógyulás és a 91%-nak mondható jó eredmény eléri, sőt meg is haladja az eddig közölt legjobb eredményeket. Meggyőződésünk, hogy ez elsősorban az MR-angiográfiás vizsgálat által támogatott betegkiválasztásnak köszönhető, ugyanis három esetben az MR vascularis kompressziót nem igazolt. Miután a vizsgálat hiányában ezek a betegek is műtétre kerültek volna, a kezelés feltételezett hatástalansága jelentősen rontotta volna eredményünket. Amennyiben a tizennégy betegből négy nem gyógyult volna meg, a 71%-os eredmény éppen megegyezne az eddig közölt eredmények (54–84%) átlagával (7, 10, 12) Természetesen, meg kell jegyeznünk, hogy ez egyelőre feltételezés, hiszen egyértelműen bizonyítani csak akkor lennénk képesek, ha az utóbbi betegek is műtétre kerültek volna. Célunk azonban éppen ennek elkerülése volt. Csak remélhetjük, hogy a nagyobb beteganyagon elért eredmények további érvként szolgálnak a jövőben.

A neurovascularis kompresszió képalkotó eljárásokkal történő preoperatív vizsgálatára korábban nem volt lehetőség. Az MRI térhódításával és az MR-angiográfia utóbbi években történt tökéletesítésével elérte, sőt bizonyos vonatkozásban túl is nőtte a hagyományos angiográfia kínálta előnyöket (22). Az erek és a nervus facialis együttes ábrázolására a hagyományos spin echo MR-szekvenciáknál lényegesen jobb lehetőséget biztosít a gradiens echoszekvencia, mivel az áramlás kimutatására érzékenyebb. A magas jelintenzitású áramló vér, lehetővé teszi az erek jobb elkülönítését a környező képletektől. A primer felvételeket többsíkú rekonstrukciós képekkel kiegészítve, finom anatómiai elemzésre nyílik mód. Annak ellenére, hogy az eddig közölt munkákban szinte csak 1,5T MR-készülékekkel találkoztunk és magunk viszont 0,5T berendezéssel dolgoztunk, a műtét során talált viszonyok kivétel nélkül megegyeztek az MR-angiográfia alapján várt viszonyokkal.

Az eddigi tanulmányokból ismerjük, hogy a HFS viszonylag ritka betegség, a prevalenciája 11/1 millió és főként középkorú nők betegsége (3). Típusos esetben a tünetek a musculus orbicularis oculi pars orbitalisában kezdődnek baloldali dominanciával, és innen terjednek át a többi arcizomra, amely olykor szinte alig tűrhető (5, 8). Betegeink átlagéletkora és az, hogy több mint kétharmaduk nő volt, megegyezik a korábbi megfigyelésekkel, azonban oldaldifferenciát nem tapasztaltunk. Említésre méltó, hogy hasonló eredményekre jutottak a keleti népességben végzett tanulmányok, azaz a nyugat-európai, illetve észak-amerikai tanulmányokkal szemben ők sem észleltek oldalkülönbséget, mely utalhat a magyarországi népesség rokoni kapcsolataira (23).

Következtetés

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a hemifacialis spasmus műtéti kezelése microvascularis dekompresszióval kiváló eredménnyel jár, főként akkor, ha a műtéti indikáció felállításához MR-angiográfiás vizsgálatot is végzünk.

IRODALOM: 1. *Auger, R. G.:* Hemifacial spasm: Clinical and electrophysiologic observations. Neurology, 1979, *29*, 1261–1272. – 2. *Auger, R. G., Piepgras, D. G., Laws, E. R. Jr.:* Hemifacial spasm: Results of microvascular decompression of the facial nerve in 54 patients. Mayo Clin. Proc., 1986, *61*, 640–644. – 3. *Auger, R. G., Whisnant, J. P.:* Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. Arch.

Neurol., 1990, *47*, 1233–1234. – 4. *Campbell, E., Keedy, C.:* Hemifacial spasm: A note on the etiology in two cases. J. Neurosurg., 1974, *4*, 342–347. – 5. *Eckman, P. B., Kramer, R. A., Altrocchi, P. H.:* Hemifacial spasm. Arch. Neurol., 1971, *25*, 81–85. – 6. *Fukushima, T.:* Microvascular decompression for hemifacial spasm: Results in 2,890 cases. In Neurovascular Surgery. Szerk.: Carter, L. P., Spetzler, R. F. McGraw-Hill, New York, 1995, 1133–1145. old. – 7. *Haines, S. J., Torres, F.:* Intraoperative monitoring of the facial nerve during decompressive surgery for hemifacial spasm. J. Neurosurg., 1991, *74*, 254–257. – 8. *Holds, J. B., White, G. L., Thiese, S. M. és mtsai:* Facial distonia, essential blepharospasm and hemifacial spasm. Am. Fam. Physician, 1991, *43*, 2113–2120. – 9. *Huang, C. I., Chen, I. H., Lee, L. S.:* Microvascular decompression for hemifacial spasm. Analyses of operative findings and results in 310 patients. Neurosurgery, 1992, *30*, 53–57. – 10. *Iwakuma, T., Matsumoto, A., Nakamura, N.:* Hemifacial spasm. Comparison of three different operative procedures in 110 patients. J. Neurosurg., 1982, *57*, 753–756. – 11. *Janetta, P. J.:* Hemifacial spasm. Neurol. Neurosurg. Update Series, 1982, *3*, 1–7. – 12. *Jho, H. D., Janetta, P. J.:* Hemifacial spasm in young people treated with microvascular decompression of the facial nerve. Neurosurgery, 1987, *20*, 767–770. – 13. *Kaye, A. H., Adams, C. B. T.:* Hemifacial spasm; a long-term follow-up of patients treated by posterior fossa surgery and facial nerve wrapping. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1981, *44*, 1100–1103. – 14. *Langston, J. W., Tharp, B. R.:* Infantile hemifacial spasm. Arch. Neurol., 1976, *33*, 302–303. – 15. *Loeser, J. D., Chen, J.:* Hemifacial spasm: Treatment by microsurgical facial nerve decompression. Neurosurgery, 1983, *13*, 141–146. – 16. *Müller, A. R., Janetta, P. J.:* Microvascular decompression in hemifacial spasm: Intraoperative electrophysiological observations. Neurosurgery, 1985, *16*, 612–618. – 17. *Müller, A. R.:* The cranial nerve vascular compression syndrome: I-A review of treatment. Act. Neurochir. (Wien), 1991, *113*, 18–23. – 18. *Scoville, W. B.:* Hearing loss following exploration of cerebellopontine angle in treatment of hemifacial spasm. J. Neurosurg., 1969, *31*, 47–49. – 19. *Shin, J. C., Chung, U. H., Kim, Y. C. és mtsai:* Prospective study of microvascular decompression in hemifacial spasm. Neurosurgery, 1997, *40*, 730–735. – 20. *Shaywitz, B. A.:* Hemifacial spasm in childhood treated with carbamazepine. Arch. Neurol., 1974, *31*, 63–67. – 21. *Sood, S., Vyas, L., Taori, G. M.:* Hemifacial spasm: Early postoperative normalization of blink reflex latency. Br. J. Neurosurg., 1993, *7*, 407–411. – 22. *Vörös E., Szentgyörgyi R., Kuncz Á. és mtsai:* A háromdimenziós „time of flight" mágneses rezonanciás angiográfia trigeminus neuralgiában. Ideggy. Szle., 1997, *50*, 154–160. – 23. *Wilkins, R. H.:* Hemifacial spasm: A review. Surg. Neurol., 1991, *36*, 251–277.

(Barzó Pál dr., *Szeged*, Semmelweis u. 6. 6725)

MINTAKÓRHÁZ MAGYARORSZÁGON
FLAGSHIP HOSPITAL IN HUNGARY

Tempus Phare Institutional Building Joint European Project 14198/1999–2001

A Semmelweis Egyetem, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár, a Magyar Kórházszövetség, a Magyar Orvosi Kamara, a Magyar Önkormányzatok Szövetsége, a Misszió Egészségügyi Központ, a Vasút-egészségügyi Kht, a Magyar Gyógyszerész Kamara, a Magyar Gyógyszerészeti Társaság és az Egészségügyi Szak- és Továbbképző Intézet szervezésében,
a Maastricht University (Hollandia), a Linköping University (Svédország) és a Kingston University (Anglia) részvételével

továbbképzés és szimpózium sorozat folytatódik a 2001. évben is.

Időpont	Cím	Helyszín
2001. május 11.	**Egynapos sebészet**	Egészségügyi Minisztérium
2001. május 18.	**A kórházak szerepe az alapellátás fejlesztésében- európai és hazai minták alapján**	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
2001. június 6-7-8.	**Kórházmenedzsment a hazai és európai gyakorlatban – kórházi kontrolling**	Semmelweis Egyetem Egészségügyi Menedzserképző Központ

A részvétel a fenti intézmények tagjai és munkatársai számára ingyenes – a Tempus Phare 14198/99 TIB JEP keretében. Egyéb esetben 15 000 Ft / fő / rendezvény. Az orvosok, gyógyszerészek és egészségügyi szakdolgozók, a rendezvényen való részvételért továbbképzési pontot kapnak.

Jelentkezés:
A kitöltött jelentkezési lap faxon vagy postán való elküldésével.
Cím: Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Aktív Képzési Stúdió, Budapest 1125, Kútvölgyi út 4. Telefon/Fax: (1) 356-24-51

A jelentkezés elfogadásáról visszaigazolást küldünk.

További információ, részletes program és jelentkezési lap igényelhető a (1) 356-24-51-es telefonszámon és **a project honlapján: www.mintakh.sote.hu**

A pesti császári és királyi helyőrségi kórház története az alapítástól a szabadságharc utáni évekig

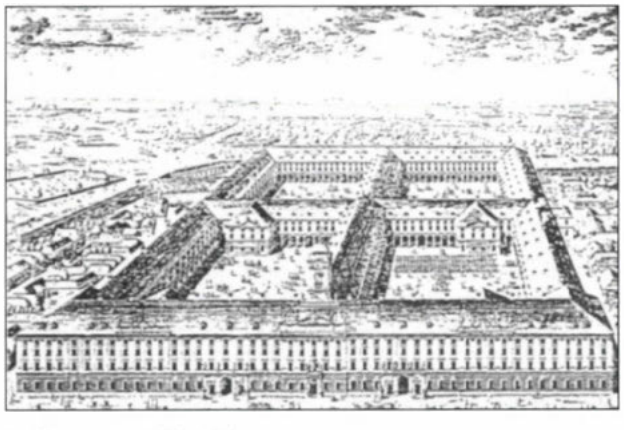
Magyarországon a XVIII. század végéig helyőrségi kórház nem volt, holott az 1715. évi VIII. tc. értelmében az ország körülbelül százezer főnyi állandó katonaságot tartott.

II. József rendelte el Pesten helyőrségi kórház létesítését és helyéül az előzőleg Invalidus Háznak szolgáló épületet jelölte ki. Ez ma a fővárosi városháza, címe: V. kerület, Városház u. 9–11. *(1. ábra)*

Az uralkodó 1783. július 10-én Pozsonyban kelt átiratával, úgy intézkedett, hogy az invalidusok Nagyszombatra kerüljenek, a házból pedig katonai kórház és gránátos laktanya legyen. Az épület templomát 3 szintre kell osztani és az, kisebb mellékszobákkal és konyhával szolgáljon a kórház elhelyezésére. A templomban 1784. március 22-én mondták az utolsó misét. Hillebrandt, F. A. kamarai építész végezte a 22 öl hosszú és 6 1/2 öl széles templom szint-megosztását (3).

1784. április 16-án a Degenschild gránátos zászlóalj elhagyta a budai kaszárnyát és az invalidusok házába költözött, annak csapatkórháza is – melyet az iratokban az 5. (később 3.) számú tüzérezred kórházának neveztek (26). Az egykorú levéltári anyag nem ad információt az első beteg felvételéről a helyőrségi kórházba. Az 1784. évi használatba vétel lehetséges, de nem bizonyítható, az 1785. évi viszont biztosnak látszik. A pesti helyőrségi kórház egyházi anyakönyvében az alábbi értékes adatokat találjuk: 1785. évben az első születési bejegyzés január 4-én történt, az első halálozási bejegyzés január 9-i, az első házassági január 25-i (17).

Szervezését illetően: egy századosi rangú, nyugdíjas korú katonatiszt parancsnoksága alá helyezték. Mellette volt 1784. évtől Hirsch, Georg von nevű törzssebész, őt Molitor, Baltasar sebész követte. 1815-ben jelent meg Fischer von Adelswert, Andreas dr. törzsorvos személyében az első orvos a kórházban. A személyi norma 150 betegre számolt egy sebészt, majd orvost (11, 23).



1. ábra: Az Invalidus Ház

1795-ből maradt fenn az első eszközleltár, ami nyilvánvalóan a normának felelt meg. A szolgálati könyvek tartalmazták a koszt, a diétás koszt, a ruházat, a fűtés és minden egyéb ellátás kiszabatot (12).

Az ágyak száma 1800-ban 240, 1821-ben 278 volt.

A kórházban észlelt állapotokról néhány látogató leírása nyújt képet, ezekből idézek: „A szobákat a magasságukban megosztották galériával, ott is feküdtek betegek. A belső és külső betegeket elkülönítették egymástól, a földszinten a gyengék, az első emeleten a félig lábadozók, a második emeleten a venereások kaptak helyet. Nőbetegeket is felvettek. Egy törzsorvos naponta kétszer tartott vizitet, egy csapatorvos operált. Jó a koszt, dicsérendő a rend és a tisztaság. A fertőző és a rühes betegek ágyneműit a többiekétől külön mosták és szellőztették az újra való használat előtt. Nyáron a szobákat meszeléssel szagtalanították, az ágyakba szükség esetén új szalmát tettek. Találtunk a kórházban orvosi könyvtárat, bonctermet, halottkamrát haranggal a tetszhalottak miatt. Éjjel-nappali ápolói szolgálat mellett a halálozási arány ebben a kórházban alacsony, minden 25-ik beteg halt csak meg." (13, 20, 22)

1826-ban a templomot újra felszentelték és megnyitották.

A templom szakrális célra való visszaállítása után: Az Invalidus Ház keleti részén 14 terem a kórházé, a 330 ágyas, 400-ra növelhető a betegek száma. Az 1835. évi betegforgalom 4686 fő volt. A földszinten a bel-, a felső emeleteken a külső betegek nyertek elhelyezést, ezek zöme szifiliszes. Két szoba a beteg asszonyoké. Hiányossága, hogy nem tartozott hozzá kert (21, 24).

A kórháznak az Invalidus Házban léte alatt több eseményben volt része a szokásos feladatainak ellátása mellett. Első az, hogy Budán, 1789 decemberében nyílt meg az állandó katonai kórház, 220 ággyal. Ez 1862-ig nem kapott helyőrségi kórházi rangot, hanem kezdettől a pesti helyőrségi kórházhoz szervezték. Ennek kellett gondoskodnia az orvosok és egyéb szolgálattevő katonák vezényléséről, mindennemű ellátásról, a pénzügyi elszámolásról. A szakmai működést illetően az elvárás a két kórházban azonos. Kiscell, a volt trinitárius kolostor a budai kórház tartalék kórházául szolgált, ellátás tekintetében az is a pesti kórházhoz tartozott. Ezért a pesti megkapta a fő helyőrségi kórház minősítést.

Harci események esetén a helyőrségi kórházaknak a békeidőre érvényes ágyszámot meg kellett növelniük.

A napóleoni háborúk az okmányok szerint 1793-tól 1815-ig róttak megnövekedett terheket a katonai kórháza-

inkra. Mivel a betegekre számított alapterületet és légköbmétert nem volt szabad túllépni, ezért tartalék kórházakat kellett igénybe venni. Ilyen volt az említett időben az Újépület. Itt helyezték el a francia hadifoglyokat is, az ő betegeik gyógyítása is katonasebészi feladat volt. Molitort arra utasították, hogy alkalmazzon gyakorló sebészeket. 1800. január hónapban 697 saját betegén kívül 409 francia fogoly gyógyítása is rá hárult (14, 15).

Jeles esemény volt 1809-ben a nemesi felkelés. 1809. május elején alakulnak meg az első magyar nemesi felkelő ezredek. Júniusban a János főherceg alá rendelt 21 ezer nemesi felkelő és 18 ezer császári katona a győri csatában vereséget szenved 35 ezer francia katonától. Július 12-én a szemben álló felek fegyverszünetet kötnek, november 27-én a király elrendeli a magyar nemesi felkelés feloszlatását (4). Eckstein Ferenc, aki 1803-tól a pesti orvosegyetem gyakorlati sebészet rendes tanára volt a nemesi felkelés protomedicusa: jelentése szerint 11 kórházban 6333 beteget láttak el. Ebből Pestnek jutott 1809. július 22. és 1810. február 12. között 983 beteg. Tífusz- és dizentériajárvány szedte áldozatait. Tizenkét orvos is meghalt (5).

Az 1848/1849. évi szabadságharc volt időben a következő történelmi esemény, ez kórházunkat alapjaiban is megrengette.

Kossuth Lajos már 1848. végén az Invalidus Ház jelentős részét kórházi célokra rendelte. A kórházi ellátást igénylők száma nemcsak a harci cselekmények miatt nőtt meg, hanem az országba behurcolt kolerajárvány 1848. október elején a fővárost is elérte és 1849. október végén szűnt meg.

Stáhly Ignác országos főorvos 1848. decemberi jelentése szerint, a három pest-budai katonai kórházon kívül hat egyéb helyen, több mint kétezer beteg és sebesült volt az ott szolgálatot teljesítő orvosokra bízva. A pesti helyőrségi kórház 800 betegággyal és 24 orvossal volt képviselve (6, 19, 25).

A tárgyidő halotti anyakönyvei több értékes adatot tartalmaznak atekintetben, hogy mely állandó és tartalék kórházat vették igénybe és ismertetik a halál okát. Sok volt a tífuszos és a kolerás, többen haltak meg a kórházakban ápoltak közül fertőző betegségben, mint harci sérülés következtében. Azt is megtudhatjuk belőlük, hogy Markusovszky Lajos 1849. január 11-én a pesti egyetemi kórházban tevékenykedett (18).

Windischgrätz, Alfred herceg, tábornagy előőrsei 1848. december 13-án átlépik a magyar határt. December 27-én elesik Győr, 30-án vesztes csata volt Mórnál, ezért az Országos Honvédelmi Bizottmány, úgy döntött, hogy harc nélkül feladja Pest–Budát. Windischgrätz seregei így kardcsapás nélkül vonulhattak be 1849. január 5-én a városba. A tábornagy azt tapasztalta, hogy a laktanyákban nincs elég üres férőhely a több mint harmincezres seregének az elhelyezésére, akik között betegek és sebesültek is voltak. Megtalálta az üresen álló Ludoviceum épületét és rövidesen beköltöztette a katonáit.

Az épületet, mely magyar hadi főtanoda céljára készült, 1849. január 7-én az osztrák katonai megszállás alatt Petzelt József alezredes, mint parancsnok, ünnepélyesen megnyitotta a szabadságharc tisztképzése céljára és egyben fel is oszlatta, mert a tanítás nem kezdődhetett meg (2).

1849. január 19-i iratból értesülünk a Ludoviceum igénybevételéről a császári csapatok részére (8).

Jelentésben rögzítették, hogy a Ludoviceum 1849. március 16. óta katonai kórház céljára van használatba véve, ebben a minőségben helyezték császári és királyi katonai igazgatás alá (9).

A hadi szerencse fordultával Windischgrätz utóda, Welden, Ludwig von báró tábornagy visszavonul Pestről.

A Ludoviceum épületének legnagyobb részében 1849. április végétől a honvédsereg központi kórháza működött. Amikor híre kelt, hogy az egész épület újra a főtanodáé lesz, Lumnitzer Sándor, a Hadügyminisztérium egészségügyi osztályfőnöke a hadügyminiszterhez intézett, 1849. június 22-i előterjesztésében azt javasolta, hogy mivel a Ludoviceumot tágas termei, egészségi szempontból célszerű fekvése kiváltképpen alkalmassá teszik arra, hogy kórházként szolgáljon, a naponként gyarapodó betegszám is indokolná a megtartását, nemkülönben az a hátrány, ami a betegek szétszórt elhelyezéséből fakadna. Javasolja, hogy a Ludoviceum, mint egyetlen alkalmas épület, központi tábori kórházul tartassék fenn. Görgey hadügyminiszter, 1849. június 25-i rendeletével döntött, hogy a Ludoviceum egyetemes központi kórházzá alakíttassék át, és a központi katonai növeldének más épületet jelölt ki (1).

1849. július 8-tól 11-ig ismét ki kellett üríteni a várost és visszajött a császári katonaság.

1850. november 29-i jelentés szerint a katonai kincstár az épületet 1. számú tábori főkórháznak, az 5. sz. tüzérezred tábori kórházának és fő helyőrségi kórháznak használja (10).

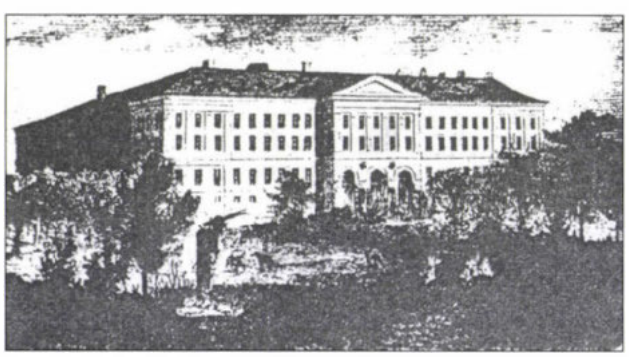
Kórházunk második helyének rövid története.

A Ludoviceum mai címe: Budapest, VIII. kerület, Ludovika tér 2. A Ludoviceum felállítását katonai akadémia céljára az 1808. évi Országgyűlésen határozták el közadakozásból. I. Ferenc király is hozzájárult anyagilag, ezért kapta az intézmény feleségének, Mária Ludovikának a nevét. 1830-ban jutott az Orczy kert a kincstár birtokába, melyhez a szomszédos Festetich kertet is hozzászerezték és június 28-án tette le József nádor az alapkövet. Pollack Mihály tervei szerint 1838 őszén lett kész az épület. 1848-ban tervezték azt, hogy decemberben Mészáros Lázár fogja felavatni és eredeti rendeltetésének, tisztképző akadémiának átadni, de azt a harci helyzet nem tette lehetővé (3) *(2. ábra)*.

Kraus, Felix főtörzsorvos a budai főhadparancsnokság főorvosának 1856. október 2-i jelentéséből néhány kiemelés, mely alkalmas a kórház bemutatására.

Ismerteti a helyét, az impozáns épület méreteit. Van alagsor, földszint és két emelet. 1850. augusztus 1-jén helyőrségi kórház szervezésbe ment át.

A helyiségeket nagyon tisztán tartják és gyakran szellőztetik. A kórházban maximum 1000 beteget lehet elhelyezni, de kilencszázzal már telítve van, mert a betegek szükséges elkülönítése miatt az ágyak 10%-át üresen kell hagyni.



2. ábra: A Ludoviceum

A lovardában nyáron még 170 lábadozót lehet elhelyezni.

Felsorolja az épület 4 szintjének a helyiségbeosztását.

Az alagsorban a fürdőbe rövidesen bevezetik a gőzfűtést.

Földszint: a parancsnoknak 2 szobából és konyhából álló lakása.

I. emelet: 16 betegszoba és a gyógyszertár, a káplán lakása, a kápolna és a vezényelt katonák elhelyezése.

II. emelet: 15 betegszoba a legénységnek és a tisztek betegszobái. A halottaskamra haranggal van ellátva, mellette van a boncoló-helyiség.

A betegeknek közel 5000 négyszögöles kert áll a rendelkezésére, kellő számú pihenőpaddal. A kert is tiszta, gondozott. 1856. október 2-án 815 beteget ápoltak, felsorolja az elhelyezésüket, betegségük szerint el vannak különítve.

A barakkokba a lábadozók kerültek, őket a hideg beálltával az épületbe helyezik át. 56 kórteremben 1224 ágy van.

Megvannak a szükséges orvosi műszerek, továbbá az előírás szerinti orvosi könyvek és szaklapok.

Megadja az éves betegelszámolást, külön jelezve, hogy belső- vagy külső beteg volt-e. 1854-ben 12 452, 1855-ben 15 140 ápolási napot teljesítettek. A halál oka például: tífusz, tüdőgyulladás, tübőbaj, vérhas, kolera stb.

Felsorolja a gyógyultak kórformáit, ezek között vezetett a venerea, a rühösség és a skorbut. Több trachomás eset is volt.

A halottak aránya a betegekéhez 1:35 3/4, a gyógyultakhoz viszonyítva 1:26 1/5 volt. Ez 12%-kal jobb eredmény az előző évinél.

Az elrendelt diétát alkalmazzák, az étel mennyiségi és minőségi szempontjából megfelelő, a vörösbor is.

A gyógyszerkészítés és -elszámolás megfelelő, a szükséges gyógyszert a depóból időben meghozatják.

214 ápoló van, ennyi szükséges is. Az ápolást és az orvosi tevékenységet megfelelőnek találta. Ismerteti az állandó és a vezényelt orvosokat név szerint. A főorvos: Petter Franz főtörzsorvos. Az intézménynek négy gyógyító részlege van, az ötödik a lábadozóké, mindegyiket főorvos vezeti.

Ellenőrzi a kórházi ruházatot, annak tárolását, mosását, fertőtlenítését.

A beteg asszonyokat és gyermekeket külön helyezik el, őket orvos látja el, ápolónő gondozza. A szülő nőket bába, szükség esetén orvos látja el.

A kórházba felvesznek csendőrt, rendőrt, pénzügyőrt, hozzátartozót is az utasítás szerint.

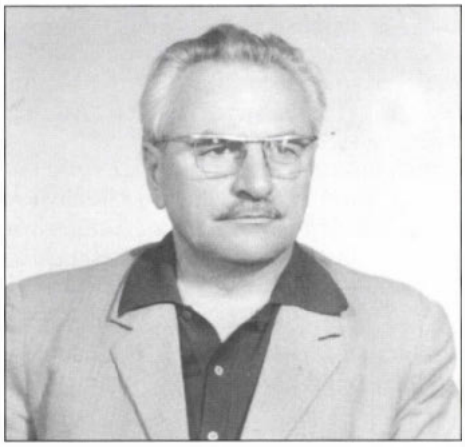
Ez a kórház mintakórház lehet, ha bizonyos hiányosságokat megszüntet (16).

Ekkor 7 orvos volt állományban, 1860-ban a norma 8 orvost rendszeresített.

IRODALOM: 1. *Ács T.:* A Magyar Hadi Főtanoda 1848–1849. Hadtörténelmi Közlemények, 1999, *327*, 337–339. – 2. *Bachó L.:* A m. kir. Ludovika Akadémia története. Hadtörténelmi Levéltár: Iskolák 4., 6., 7. doboz. – 3. *Backó, L.:* A m. kir. Ludovika Akadémia története. Hadtörténelmi Levéltár: Iskolák 4., 6., 7. doboz. – 4. *Benda K. (szerk.):* Magyarország történeti kronológiája II. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982, 625–626. old. – 5. *Eckstein, F.:* Relatio officiosa generalis de Nosocomiis pro nobili insurgente militia Hungarica anno 1809. erectis et administratis. Egyetemi, Buda, 1810. – 6. *Gazda I., Kapronczay K. (szerk.):* A szabadságharc egészségügye és honvédorvosai I., II. Magyar Tudománytörténeti Intézet és Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár, Levéltár. Piliscsaba–Budapest, 2000. I. 51. old., II. 479. 273. old. HL: a továbbiakban – 7. Hadtörténelmi Levéltár, *(HL.) GK.* 1784–34–0. – 8. *HL. MDC.* 1849: 171:122. – 9. *HL. MDC.* 1850: 172:11855 – 10. *HL. MDC.* 1850: 172:11855 – 11. *HL. GK.* 1784–34–127 1784. nov. 10. – 12. *HL. GK.* 1795–34–117. – 13. *HL. GK.* 1800–34–1191. – 14. *HL. GK.* 1800–34–20 és HL. GK. 1801. 363b. – 15. *HL. GK.* 1793–34 357. sz. csomó – 16. *HL. GK.* 1856–III./5. 2213. sz. doboz – 17. *HL. VI. 36.* Humanitárius anyag. Anyakönyv 420. sz. KK. Garnison Spital Pest 1785–1794. – 18. *HL. VI. 36.* Humanitárus anyag. Katolikus Egyház, halotti anyakönyv 18., 19., 20., 21. sz. – 19. *Hargitai R.:* A kolera régen és napjainkban. Valóság, 1995, *38*, 94–101. – 20. *Horn, W.:* Reise durch Ungarn. Enslin, Berlin, 1831, I. 322. old. – 21. *Magyar Kurír, Bécs 1827. (1.), jan. 5., 16. old.* – 22. *Schams F.:* Vollständige Beschreibung der königl. freyen Hauptstadt zu Ofen in Ungern. Pest, Hartleben, 1821, 321–325. old. – 23. *Schematismus* 1795., 1815. – 24. *Schlesinger, I.:* Medicinische Topographie der königl. Freistädte Pest und Ofen. Kilian, Pest, 1840, 158. old. – 25. *Szállási Á.:* A kolerajárvány kezdete 1848-ban. Orv. Hetil., 2000, *141*, 83–85. – 26. *Wiener Zeitung* 1784., 953–954. old.

Sági Erzsébet dr.

Megemlékezés Tamás Elemér igazgató főorvosról (1918–1997)



Tamás Elemér 1918. május 27-én Szegeden született. Édesapja, Tamás János földművesként kereste megélhetését. Édesanyja, Győry Julianna a makói DMKE-nél (Délmagyarországi Közművelődési Egyesület) volt hivatalsegéd.

Tamás Elemér 1928. június 15-én – a makói református népiskolai tanulmányait követően – beiratkozott a makói Magyar Kir. Állami Csanádvezér Gimnáziumba. 1936. június 24-én kitüntetéssel érettségizett. 1936. szeptember 14-én felvételt nyert a szegedi magyar kir. Ferencz József Tudományegyetem Orvostudományi Karára. Az 1940/41-es tanévben állami ösztöndíjjal Rómába került kórházi és klinikai gyakorlat megszerzésére. Gyakorlati munkásságát, ambícióját Carlottiani professzor jeles minősítéssel honorálta. 1941. szeptember 1-jétől díjas gyakornok volt

a Szegedi Tudományegyetem Kórbonctani és Kórszövettani Intézetében. 1942. október 23-án a magyar kir. Horthy Miklós Tudományegyetem Orvostudományi Kara „sub auspiciis gubernatoris" doktorává fogadta. Ezt a kitüntetést – a hajdani „királygyűrű"-t – az kaphatta meg, aki már a középiskolában végig kitűnő volt, s az egyetemen is kitűnő eredménnyel tette le minden szigorlatát.

Tamás Elemér, diplomája megszerzése után klinikai tanársegédi minőségben a Szegedi Tudományegyetem Kórtani és Kórszövettani Intézetében nyert alkalmazást. 1943. június 22-én gyakorlati vizsgáiból kitűnően megfelelt minősítéseket kapott.

1942. november 28-án Makón házasságot kötött Szőke Jolánnal. Házasságukból 1943. augusztus 10-én Péter, 1946. április 23-án Géza és 1948. március 24-én Katalin gyermekeik születtek.

Tamás Elemér 1944-től 1945-ig egészségügyi vonalon katonai szolgálatát töltötte. 1945. december 1-jétől 1950. október 31-ig körzeti kezelőorvosként gyakorolta hivatását Makó város területén. 1950. november 1-jétől 1955. november 15-ig a Honvédelmi Minisztérium állományához helyezték orvos-őrnagyi beosztásba. Ezt követően a makói Városi Kórház alkalmazta 1955. december 29-től. 1956. január 1-jétől a makói I., III. és IV. számú körzetek kezelőorvosa volt 1964. november 14-ig. 1964. november 15-től 1974-ig felülvizsgáló főorvos volt. 1965. július 27-től a Makói Mezőgazdasági Gépgyár üzemorvosi tisztségét is betöltötte. 1960. augusztus 8-tól kezdődően engedélyt kapott orvosi magánpraxis ellátására. 1974. október 22-én az Általános Szakorvosi–Szakorvosképesítő Vizsgabizottság az általános orvostan szakorvosának minősítette. A makói dr. Diósszilágyi Sámuel Kórháznál rendelőintézeti igazgatói–főorvosi munkaviszonya 1982. november 30-án, nyugállományba vonulására tekintettel megszűnt.

Elismerései közül említést érdemel, hogy tulajdonosa volt: a Hűséggel az Egészségért kitüntető címnek két ízben, a Vöröskereszt Emlékéremnek, az Egészségügy Kiváló Dolgozója, a Haza Szolgálatáért kitüntetéseknek és 1980. szeptember 29-én megkapta a Honvédelmi Emlékérmet is.

Nyugdíjazását követően gyakran tartott előadásokat felkérésekre az orvostudomány legkülönfélébb témaköréből a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat makói csoportjánál. Érdeklődési területe messze túlhaladta a medicinát. Intellektuális szomjúsága csillapíthatatlan volt.

A memóriája idős korában is rendkívüli maradt. A makói Megyeház u. 19. sz alatti lakásának dolgozószobájában görög, latin, német, angol és magyar nyelvű könyvek sorakoztak: Tacitus, Freud, Darwin, Wittgenstein, Kant. Könyvespolcán az orvosi szakirodalom, farmakológiák mellett, azok a könyvek sorjáztak, melyeket gyakori használatuk miatt keze ügyében szeretett tudni. Olvasta Platón „Timaeus"-át és hangoztatta, hogy az európai filozófia nem más, mint Platón interpretálása. Megkérdőjelezte és logikus érvek sorozataival szinte kétségessé tette Sigmund Freud (1856–1939) „Psychoanalízis"-ét. Vitáinkban szívesen idézte Bertrand Russelt (1872–1970), miszerint: „A filozófia alapkérdései közül sokra nem tudjuk a választ, de a szaktudományokban felfedezésekkel, részeredményekkel kárpótolhatjuk magunkat."

Tamás Elemér tekintély volt hatalom nélkül és ennél szebbet nehéz egy emberről elmondani, akinek élete abszolút nyitott könyv volt. A nehézségek, a bajok között is megőrizte lelke nyugalmát Horatius szavaival: „Rebus in arduis servare mentem haud secus in bonis." Ez tartotta meg őt fiatalnak egy hosszú munkás életen át. Egész életében tanult, érzékét és érdeklődését az új iránt az évek múlása sem tompította. Érdekelte minden, aminek a tudományhoz köze volt. Ez kötötte le figyelmének szinte egészét. Tudása igényessé és szigorú kritikussá tette. Mindenről meg volt a határozott véleménye. Megállott a tények világos feltárásánál és senkit sem késztetett tekintélyi alapon véleményének átvételére. Bölcsessége tisztavízű forrás volt, melyből mindenki meríthetett, akár jó tanácsra, akár segítségre szomjazott.

Hobbija közé tartozott a kertészkedés nemes szenvedélye, különösen a szőlőtermesztés. Rajongásig szerette családját: életének hűséges társát, feleségét, Jolán asszonyt, két fiát és lányát. Úgy éltek ők együtt, mint a görög mitológiában Philémon és Baukisz – a házastársi hűség szimbólumai. Azokhoz hasonlóan, amikor szegények és elesettek voltak, akkor is tudták fogadni a hozzájuk betért „szegény vándorokat", illetve az ő képükben a földön járó isteneket – Zeuszt és Hermészt, s megosztották velük azt, ami szegényes asztalukra kerülhetett. Zeusz, felfedve magukat, kérdezte Philémont és Baukiszt –, mi a kívánságuk, hogy azt jutalmul adja nekik. Az idős házaspár kérése az volt, hogy majd életük végén haljanak meg együtt és egyszerre. Kívánságuk teljesült. Haláluk után pedig két fává változva, s ágaikkal összeborulva éltek tovább egykori földi hajlékuk előtt.

Tamás Elemér nyugalmazott rendelőintézeti igazgató főorvos, nem volt az élet- és a halál kérdéseiről meditálgató alkat. Egy alkalommal, amikor Nagy Dezső sebész főorvostól vettünk végbúcsút a makói Verebes utcai belvárosi református Ó-temetőben, a maga humora akkor sem hagyta el. Körülnézett és azt mondta: „Ez olyan közel van a lakásomhoz, hogy akár gyalog is kijöhetek majd." 1997. november 1-jén, türelemmel viselt betegség után Makón elhunyt. Kérésére szűk családi körben 1997. november 5-én délután, 13 órakor helyezték örök nyugovóra a makói belvárosi református Ó-temetőben.

Tamás Elemér igazgató főorvos és felesége nem együtt haltak meg, mint Philémon és Baukisz.

Még két esztendőt hagyott az özvegynek az Égi Bíró, a Legfőbb Pap aztán hazahívta az örök hazába őt is. Jolán asszony 1999. december 5-én hunyt el és 1999. december 9-én helyezték végső pihenésre. A mitológiai példa szerint két szőlőfává váltak, amelyek ágaikkal összekapaszkodva, egybefonódva folytatják követésre méltó, a jövendőnek is példamutató életüket. Holtuk után, egymás mellett nyugosznak immáron örökre. Thornton Wildernek (1897–1975) van egy elbeszélése, amely ezekkel a gondolatokkal végződik: „Van az élők és van a holtak országa; a híd a kettő között a szeretet: csak ez marad meg, ez az élet egyetlen értelme." Antoine Marie Roger de Saint-Exupéry gróf (1900–1944) egy mondata szerint: „Ami értelmet ad az életnek, az ad értelmet a halálnak is."

Tamás Elemérben tevékeny szeretet volt az emberek iránt. Szeretet, jóság, amely nem múlik el és amelynek sohasem szabad elmúlnia az emberi világból. Akiben hitt az Isten áldja meg és adjon Neki és kedves Feleségének, Jolán asszonynak örök nyugodalmat!

Köszönetnyilvánítás: A szerző köszönettel adózik Tamás Péter fogszakorvos úrnak, adatgyűjtése során tanúsított szíves segítőkészségéért.

Halász Bálint

Orvosi Hetilap, 1926, *70*, 133–135.

Vese- és ureter-kövek jelentősége a hasi diagnostikában

Írta: *Winternitz Arnold dr.* egyet. rk. tanár, közkórházi főorvos

A vesekövek kórisméje, klinikailag jól kifejezett esetekben, azaz amidőn a typikus helyeken és formában jelentkező fájdalmak az előtérben állnak, avagy pedig a kövekhez társuló secundaer infectio által fenntartott vesemedence, illetve hólyaggyulladás tünetei is előtérbe nyomultak, – aránylag könnyű és a megejtett vegyi és functionalis vizeletvizsgálat, valamint a Röntgen segélyével könnyen beigazolható. A vesekövek jelentékeny része azonban évekig, évtizedekig tünetek nélkül, azaz *„latens"* maradhat, vagy csak bizonytalan, fájdalomnak alig nevezhető kisugárzásokat okozhat, melyek nem is a vese tájékára, hanem a lumbo-sacralis segmentumoknak megfelelő, aránylag távolabb fekvő területekre lokalizálódhatnak. Különösen a még nem inficiált medencékben fekvő, ú. n. *aseptikus* kövek azok, melyek a vesemedence, ureter és hólyag lobos izgalmainak *hiánya* miatt, sokáig megmaradnak a latentia stadiumában. Ezek az esetek különösen figyelemre méltóak, mert teljesen tiszta vizelet mellett állva fenn, vagy nem ismerik fel őket, vagy enyhe vakbélpanaszok benyomását keltve, téves diagnosisra, fölösleges vakbélműtétre adhatnak alkalmat.

Úgy áll itt a dolog, mint az epeköveknél. Az epekövek éppen úgy, mint a vesekövek, főleg akkor kezdenek kellemetlenkedni, ha hozzájuk az epehólyag infectiója társul. Mindkét betegség keretében vannak kóresetek, melyek hosszú időn át alig lépnek ki a latentia stadiumból, legfeljebb bizonytalan érzéseket, kisugárzásokat okoznak, avagy reflectorikus zavarok révén más szomszédos szervekre terelik a figyelmet. Az epekövek kórtanából régen tudjuk, milyen gyakran okoznak tisztán csak gyomor-tüneteket, gyomorfájásokat, hyperaciditást, hypo- vagy teljes anaciditást és hosszú ideig mint „gyomorbajosok" kezeltetnek, a typikus epekőgörcsök pedig csak évek, évtizedek mulva, vagy egyáltalán nem jelentkeznek.

Veseköveknél is hasonlóképpen áll a dolog; sok ideig latensek lehetnek, majd kezdenek kisugárzások, vagy reflexjelenségek révén elmosódott kórképek. hogy úgy mondjam, *„forme fruste"*-ök alakjában jelentkezni.

Nem tárgyalom itt azokat az eseteket, melyeknél az ureter-hólyag reflex folytán hólyagtünetek, hólyaginnervatiós zavarok, vizelési ingerek dominálják a képet, melyek azután évekig mint hólyag-, vagy prostata-betegek szerepelnek. Ezek a dolgok eléggé ismeretesek Itt, e helyen csak azokat az eseteket akarom érinteni, melyeknél a kövek, valószínűleg a lumbalis plexus idegei mentén történő kisugárzások révén fájdalmakat okoznak, melyek *előre a hasba,* az ileo-coecalis tájra, az appendix helyére lokalizálódnak és diagnostikus tévedésekre, fölösleges beavatkozásokra adhatnak alkalmat.

Ismételten láttam, hogy eddig latens vesekövek, rohamokban jelentkező, az ileo-coecalis tájra lokalizálódó fájdalmakat okoznak *a nélkül, hogy a hólyag a vizelet-kiürítés, vagy a vizelet részéről bármiféle abnormitást lehetne észlelni,* úgyhogy a rohamok appendicitises attaque-okhoz, vagy chronikus larvált appendicitishez a megtévesztésig hasonlíthatnak és csak a Röntgen-felvétel deríti ki a valódi képet. Az évek folyamán több tanulságos esetet láttam és szolgálatot vélek tenni ha azokat is ismertetem.

I. eset. 18 éves leány egy év előtt tánc közben hirtelen heves, görcsszerű fájdalmat érez az ileo-coecalis tájon, melyek azóta igen gyakran, csaknem hetenként jelentkeznek. A fájdalmak az ileo-coecalis tájra lokalizálódnak, rövid tartamúak, hányingerrel, vagy a nélkül. Kisugárzások a hólyag felé, vizelésinger, avagy vizelési zavarok sohasem jelentkeztek. Objektiv vizsgálatnál mérsékelt nyomási érzékenység, az ileo-coecalis tájon, de défense nélkül. A coecum érzékeny köteg alakjában tapintható. Egy igen kiváló internista a coecum kifejezett érzékenységére támaszkodva, leghatározottabban appendicitist vesz föl és műtétet ajánl. A kiváló internista diagnosisa nekem nem tetszett. Nehezen tudtam elképzelni, hogy egy appendicitis egy év óta minden héten, sőt még gyakrabban csinálhasson görcsös fájdalmakat, a nélkül, hogy ezen aránylag hosszú idő alatt legalább egyszer is kifejezett rohamot okozott volna, továbbá incongruentiát láttam a jelentékeny spontan fájdalmak nagysága és a localis nyomási érzékenység aránylag csekély volta között. Ezért pontos vizeletvizsgálatot készítettem, amely kilugozott vörösvérsejteket mutatott, a jobb veséről eszközölt Röntgenfelvétel pedig egy mogyorónyi oxalkövet derít ki a vesemedencében. A követ eltávolítottam, a panaszok végleg megszűntek.

II. eset. 28 éves úrhölgy, aki azelőtt makacs székrekedésétől eltekintve mindig egészséges volt. Davosban éjjel hirtelen nagy fájdalmakra ébred a has jobb felében, az ileo-coecalis tájon; több ízben hány. A fájdalmak oly erősek voltak, hogy morphium-injectiókat kapott. A sanatorium orvosai appendicitist kórisméztek és műtétet ajánlottak, mibe azonban a beteg nem egyezett. Két héttel a roham után a hölgy Davosból Pestre utazik. Az utat jól tűrte. Megérkezése után két nappal az elsőhöz hasonló görcsroham az ileo-coecalis tájon, ami egész éjjel tart, hányással, hányingerrel, de láz nélkül. A fájdalmak ismét tisztán az ileo-coecalis tájra lokalizálódtak. A roham utáni napon láttam a beteget. Objectiv vizsgálatnál, az ileocoecalis táj puha, semmi défense és az előző éjjeli nagy spontan fájdalmakhoz képest nyomásra alig érzékeny. Az előző éjjeli nagy spontan-fájdalmak és a csekély nyomási

érzékenység közötti incongruentia feltűnő volt, és dacára annak, hogy sem az anamnesisben, sem a roham alatt vagy után, vizelési zavarok nem voltak, a vesére kezdtem gyanakodni, amit támogatni látszott az, hogy a jobb lumbalis tájék ütögetésre kissé érzékenynek mutatkozott. A megejtett ureter-vizsgálat a jobb ureter-nyílást kissé duzzadtaknak mutatta, a Röntgen-felvétel pedig mindkétoldali vesemedencében 1-1, azonkívül a jobb ureter kezdetén egy beékelődött kis követ mutatott ki, tökéletes functiójú vesék és tiszta vizelet mellett.

III. eset. 35 éves férfi. Néhány hét óta bizonytalan fájdalmak a jobb hasfélben, melyekkel azonban fennjár. Egy napon a fájdalmak igen vehemensek lesznek, a temperatura 39°-ig szökik föl; mérsékelt meteorizmus. Kezelőorvosa acut appendicitis gyanújával sanatoriumba küldi. A spontan fájdalom az ileo-coecalis tájra lokalizálódik, azonban *feltűnő, hogy az ileo-coecalis táj a spontan fájdalmak nagysága és a magas hőmérsékhez képest nyomásra alig érzékeny,* défense nincs, a has kissé meteoritikus ugyan, de puha. A jobb lumbalis tájék ütögetésre kissé érzékeny. Vizelet kissé zavaros. Ureter-catheterezéskor a jobb medencéből 6–8 cm^3 zavaros vizelet ürül, mire a hőmérsék azonnal leszáll. Röntgen-felvétel a jobb vesemedencében borsónyi követ derít ki.

IV. eset. 30 éves orvos, kinél egy év óta több ízben jelentkeztek a jobb vesetájon tompa, néhány percig tartó fájdalmak, mikre különösebb ügyet sem vetett. Két nap előtt ezen fájdalmak sokkal erősebb mértékben jelentkeztek és néhány órán át tartottak. Felvétele napjának reggelén a fájdalmak igen nagy vehementiával újból felléptek, de az előzetes fájdalmaktól eltérően, előre a hasba, az ileo-coecalis tájra lokalizálódtak, azonban émelygés, hányás nélkül. Úgy a beteg collega, mint kezelőorvosa, heveny appendicitist vesznek fel és sürgős műtét céljából jelentkeznek osztályomon. Felvételkor a beteg pulzusa csendes, kinézése jó. Has kissé puffadt, de nem feszes, défense sehol sincs, még az ileo-coecalis tájon sem. Itt nagyon csekély nyomási érzékenység, amely fölfelé, a köldök fölött, a jobb rectus széle mellett, a pyelon-pont táján kifejezettebb. Beteg könnyen mozog, jól felül, megzökkentésre, ütögetésre a jobb vesetájék kifejezetten érzékeny. Vizelési panaszok nincsenek. Tekintettel arra, hogy az alig 3–4 óra előtt lezajlott igen nagyfokú ileo-coecalis fájdalmak helyén most sem défense-ot, sem nyomási érzékenységet nem találok, az appendicitis kórisméjét el kell ejtenem. A vesetájék ütögetési fájdalmassága, valamint a pyelon-pont nyomási érzékenysége gyanússá teszi az esetet vesekőre. A rögtön megejtett Röntgen-felvétel a III. lumbalis csigolya magasságában tényleg egy borsónyi ureter-követ mutat ki.

Ezen esetekre közösen jellemző, hogy többé-kevésbbé az acut appendicitis-attaque-okat utánozzák, feltűnő azonban, hogy a *rendszerint igen élénk spontan fájdalommal ellentétben a direct nyomási érzékenység csekély, a défense lényegtelen, vagy teljesen hiányzik, Kocher-, Rovsing*-tünetek szintén hiányzanak.

Nehezebb a helyzet, ha a beteget nem a rohamban, vagy közvetlen utána, hanem roham közötti állapotban találjuk, avagy pedig a fájdalmak nem is voltak soha intensivek és a folyamat inkább a chronikus larvált appendicitis képére emlékeztet.

Ilyen esetekben mindig Röntgen-felvételt kell a jobb veséről készíttetni. A vizelet górcsövi és vegyi vizsgálata sem megbízható, arra megingathatatlanul támaszkodni nem lehet, mert *teljesen negativ vizeletlelet és vizelési zavarok teljes hiánya dacára is lehetnek vesekövek jelen.* Egyedül a Röntgen-felvétel az, ami a kórképet tisztázhatja. Sajnos egy ízben én is felültem a teljesen negativ vizeletvizsgálati leletnek, mert meg akartam a betegnek a Röntgen-felvétel költségeit takarítani. Az eset a következő:

V. eset. 19 éves leány hónapok óta szenved ileo-coecalis fájdalmakban, melyek járáskor, de nyugodt fekvéskor is jelentkeznek. A fájdalmak tisztán az ileo-coecalis tájékra lokalizálódnak, ki nem sugároznak. Az ileo-coecalis tájon semmi défense, a coecum azonban érzékeny, de puha, jól kitapintható, benne vartyogás érezhető. Hólyag- és vizelési zavarok sohasem voltak. Pontos vizeletvizsgálat teljesen normalis vizeletet mutat. A hónapok óta fennálló, csaknem szüntelenül jelentkező fájdalmak és a coecum kifejezett nyomási érzékenysége annyira dominálta a képet, hogy a tervezett Röntgen-felvétel és cystoscopos-vizsgálattól – támaszkodva a pontos vizeletvizsgálat negativ leletére – a kezelőorvos és a beteg kérelmére elállottam és az appendixet kórházi osztályonom eltávolíttottam. Normalis appendix. Műtét után a fájdalmak ugyanúgy jelentkeztek, mint azelőtt és a most megejtett vese-Röntgen a jobb vesemedencében mogyorónyi követ mutat ki, melyet utólag kellett eltávolítani.

Ezen eset – akárhogyan csoportosítsuk is az enyhítő körülményeket – mégis csak egy diagnostikai „blamage"! De éppen ezért tartom szükségesnek ismertetni, hogy mások ezt a blamage-t elkerülhessék.

Az effajta esetek nem is olyan nagyon ritkák és magam is ismerek két hölgyet, akinek vesekőkólikája alatt, a *„korai műtét"* címén távolították el az appendixét.

Ezek az esetek nem alkalmasak arra, hogy az appendixsebészet körül amúgy is laza indicatio-kezelés iránti bizalmat növeljék. Valljuk be, úgyis elég appendixet szedünk ki fölöslegesen olyanoknál, kiket colitisük, adnexük, neurastheniájuk, továbbá cholelithiasisük hajt a chirurgusok útjába, de ezek egy appendectomiával legalább nem sokat kockáztatnak vagy veszítenek. Kíméljük azonban a vesekövesek appendixeit, mert ezek nem mindig jó és sokszor labilis vesefunctiójukkal, vagy esetleges *kétoldali köveik* mellett igazán kíméletet érdemelnek!

Az egész kérdés csak figyelem dolga, mert a Röntgenben – jó technika mellett – oly souverain szerünk van, mellyel a vesekövek 98%-át biztosan lehet kórismézni. Meg kell szoknunk, hogy mindazon esetekben, ahol az anamnesis nem megbízható, nem tiszta, az objectiv tünetek csekélyek, nem typikusak, vagy *incongruensek,* ne operáljuk az appendixet előbb, míg Röntgent nem készítettünk a jobb veséről és ureterről kőre.

Ha szemmel tartjuk azon tényt, hogy a vesékben keletkező kövek, a vesemedencéből az orificium ext. urethrae-ig, a vizelet-elvezető rendszer *bármely pontján* megakadhatnak, érthetővé válik, hogy az áthaladás vagy elakadás magassága és helye szerint, más és más helyről kiinduló, más és más helyre kisugárzó fájdalmakat okozhatnak. A vesék, vesemedencék, ureterek innervatiója, különösen érzési beidegzése még nagyon kevéssé ismert, bármily fontos volna is ennek pontos ismerete, főleg klinikai diagnostikai szempontból. Tekintve a vizelet-elvezető apparatus (vesemedence, ureter, hólyag-urethra) igen hosszú voltát, a gerincoszlop melletti hosszanti elhelyeződését,

a priori kétségtelen, hogy beidegzés tekintetében egész sorozat gerincvelői segmentummal kell nexusban lennie. Maga a vese-parenchyma, mint arról nephrotomizált egyéneken többször magam is meggyőződtem, teljesen érzéstelen, a vesemedence és ureterek azonban kifejezetten érzékenyek, különösen a tágítással szemben. A fájdalmak részben a lumbalis tájékra, de még inkább az oldalsó has, ileocoecalis, inguinalis, illetve a hólyag tájára lokalizáltatnak, nagyjában tehát megfelelnek a két utolsó dorsalis idegnek, valamint felső lumbalis gyökökből eredő n. lumbo-inguinalis és ileo-inguinalis idegek lefutásának. Innen van az, hogy a vesemedencék és felső ureter-szakaszok felől kiváltott fájdalmak általános typusa az, hogy azok a lumbalis tájak felől inkább le- és előfelé a hasba sugároznak, ellentétben az epehólyag, epeutak, gyomor és duodenum felőli fájdalmakkal, melyek inkább fel és hátra, a hát, lapockák és vállakba sugároznak ki. Valószínű, hogy a vesemedencék is az ureterek *felső fele,* a linea innominataig, a n. ileo- és lumbo-inguinalis segmentumaival van relatióban. E mellett szól azon tapasztalatom, hogy többször láttam heveny appendicitisnél igen heves, kisugárzó fájdalmakat a *jobb herébe,* és a műtétnél kiderült, hogy a fájdalmat okozó, aránylag kicsiny tályog retrocoecalisan közvetlenül az *ureteren* feküdt, a nélkül, hogy az elülső hasfallal, az inguinalis tájékkal, vagyis a lumbo-inguinalis idegek lefutási helyével bármiféle nexusban lett volna. A here-fájdalom tehát csakis a megfelelő segmentumon át a n. ileo- és lumbo-inguinalisra való irradiatióval magyarázható. Ugyanígy értelmezendők a vesemedencében fekvő kövek mellett nem ritkán észlelt herefájdalmak is, melyeket szintén csakis a n. ileo- és lumbo-inguinalis mentén való irradiatióval lehet magyarázni.

Ha tekintetbe vesszük, hogy a coecum appendix, hólyagvertex, ugyanezen idegek innervatiós területe *alatt* fekszenek, érthető, hogy az ezen területekre irradiáló spontan fájdalom helye megtévesztésekre, helytelen diagnosisokra adhat alkalmat, ha az orvos csak a *„spontan"*-fájdalom értékelésére szorítkozik. A *„spontan fájdalmak"* helyét csak nagy óvatossággal szabad értékesíteni a hasi diagnostikában, mert a legritkább esetben esik össze a *„direct nyomási"* érzékenység és a kóros folyamat helyével. A gyomor-duodenalis ulcusok Röntgen-ernyő alatti vizsgálata óta ezt jól tudjuk.

Jellegzetes ezen irradiáló fájdalmakra – és ezt differential-diagnostikai szempontból rendkívül fontosnak tartom – az, hogy *a fájdalmas területen a hasfalak izomzatának contracturája* (az úgynevezett défense) **hiányzik!,** vagy ha meg is van, oly gyenge fokú, hogy az előrement, vagy fennálló nagy „spontan fájdalmakkal" *arányban nem áll!* Jellegzetes még, és a diagnostika szempontjából szintén nagyon fontos, hogy a *„direct nyomási érzékenység"* az irradiatiós területeken szintén *hiányozni szokott, vagy legalább is nem áll arányban a „spontan fájdalmak"* fokával, ami érthető is, hiszen a kiváltó kóros góc rendszerint távolabb fekszik.

Hogyha tehát a kórágynál azt látjuk, hogy az intensiv *„spontan fájdalmakkal"* nem áll arányban a *„direct nyomási érzékenység"*, továbbá ha a défense csekély foka nem felel meg a spontan fájdalmak nagyságának, vagyis a tünetek kapcsolata között aránytalanság, *„incongruentia" van, mindig gondolnunk kell arra, hogy irradiáló fájdalommal állunk szemben és az okot nem kell okvetetlenül mindig az appendixben keresnünk, hanem vese- és ureterkövekre is kell gondolnunk. Igaz, hogy retro-coecalis fekvésű, vagy a Douglasba lelógó appendixek gyulladása esetén a défense sokszor szintén hiányozhatik, de több-kevesebb direct nyomási érzékenység,* mely a spontan fájdalom helyével összeesik, mindig van, ha felül nem, akkor a végbél felől. Ezenkívül izgalmi tünetek, a hólyag, végbél, vagy a psoas felől, továbbá a leucocythosis, láz, kezdeti peritonealis tünetek stb., mégis csak helyes irányba fogják terelni azt, aki előbb alaposan vizsgál, mérlegel és csak azután operál. Kétséges esetekben Röntgen-felvétel döntse el a kérdést.

Kommentár

Azt gondolom, akkor járunk el helyesen urológus kollégámmal, ha feladatunkat úgy fogjuk fel, hogy nem a tárgyalt kórképek (nevesítve az appendicitis és vesekövesség) diagnosztikáját értékeljük, hanem a szóban forgó cikket helyezzük mai megvilágításba.

Ha egy több mint 70 éves dolgozat erényeit akarjuk észrevenni, az a megnyugtató érzés kerítheti hatalmába minket, hogy Winternitz Arnold kitűnő logikával képes a rendelkezésére álló eszközökkel rendet teremteni a jól ismert differenciáldiagnosztikai „rendetlenségekben". Ugyanis cikkének első szembeötlő erénye, hogy tudja (amit ma is tudnunk kell), hogy pontos fizikális vizsgálatot kell végeznünk minden szóba jövő diagnózisra vonatkozólag, nemcsak arra vonatkozóan, amit tudatunk alatt bizonyítani szeretnénk (!). Ma, egyetemi graduális képzésünknek nem a legnagyobb dicsőségére, az akut hasi propedeutika oktatása terén fájdalmas hiányosságok derülnek ki. Ő a fizikális vizsgálati leleteket értékeli és komolyan veszi. Tudja, hogy az egyes tünetek nem egyenlő súlyúak, noha a tankönyvekben tipográfiailag egymás után szedve, egyforma méretű betűkkel szerepelnek. A tüneteknek értékük van egymással szemben és ezt jó egy klinikusnak az élet során magának kell megtanulnia. Mert egy kis túlzással, azt is megkockáztathatjuk, hogy gyakorló gyógyítóként olyan tudományt és művészetet használunk, aminek tankönyve sincs.

Van továbbá judíciuma és időt ad magának a mérlegelésre. Megfigyeli és hangsúlyozza, hogy inkongruencia van a nagy spontán fájdalom és a jelentéktelen helyi nyomásérzékenység között az appendicitist utánzó vesekövesség esetében. Hiányzanak ilyenkor az indirekt tünetek és a defensus. Mindezek helytálló megfigyelések ma is, mert, bár az eszközös vizsgálatok tárháza bővült, de ezek (köztük az UH és CT) és a laboratóriumi vizsgálatok ma is cserbenhagyják olykor a klinikust. Witernitz Arnold az ezen esetek korlátaiból adódó nehézségek határmezsgyéjén figyelemreméltó igényességgel mozog, mint aki tudja, hogy a leleteken túl mindig a vizsgáló-klinikus „az ügy ura".

Cikkének formai szépségei külön említést érdemelnek. Stílusa szabatos, de egyéni és színes: „magam is ismerek két hölgyet, akinek vesekőkólikája alatt, a „korai műtét" címén távolították el az appendixét." Hol van a mai tudományos értekezésekből ez a báj?! Cikkében időt és teret igényel magának, ahogyan az egy klinikushoz illik. Elfeledett fordulatok és szavak („vartyogás") örvendeztetnek, miközben magával szemben is kritikus, vagy éppen malició-

zus: „Ezen eset – akárhogyan csoportosítsuk is az enyhítő körülményeket – mégis csak egy diagnosztikai »blamage«!" De éppen azért tartom szükségesnek ismertetni, hogy mások ezt a blamage-t elkerülhessék."

Olvassuk hát cikkét újra, hogy „a blamage-t" elkerülhessük, klinikusi vénájában pedig gyönyörködhessünk.

Kisida Elek dr.

A dolgozat átolvasásakor feltűnnek a sebész kiváló megfigyelései és a különböző fájdalmak leírása. A mai orvosnak is ilyen alaposan kellene betegét megfigyelni és megvizsgálni. A leírtakat kiegészíteném még azzal, hogy komoly jelentősége van a húgyuti kövek esetén a mikroszkópos haematuriának is. Winternitz Tanár Úr azt írja, hogy a vesekövek 98%-át röntgennel jól lehet diagnosztizálni. Felhívom a figyelmet arra, hogy a húgysavkövek röntgenárnyékot nem adnak.

Gyakorlatunkban többször is előfordult, hogy jobb oldali ureter-, ill. vesekővel együtt appendicitise is volt a betegnek, s ezt a lehetőséget nem szabad figyelmen kívül hagyni.

A direkt nyomásérzékenység inkább a kőhöz társuló gyulladás jele.

Ma a húgyuti kövek diagnosztikájában a fizikális vizsgálat után a hasi ultrahangvizsgálat következik. Kőreflexeket láthatunk hangárnyékkal, vagy pangás jeleit az üregrendszerben. Természetesen a röntgenvizsgálat sem vesztette el a jelentőségét, mert az ureterkövek helyét, melyek pangást okoznak, natív urológiai röntgenfelvétellel, esetleg iv. urográfiával állapíthatjuk meg.

Nemere Gyula dr.

Fontos közlés előfizetőink számára

Az Orvosi Hetilap kiadója *2001. július 1-jétől* megváltozik, a kiadást a **Medicina Könyvkiadó Rt.** veszi át. A lap kézbesítésének zavartalan folytatása érdekében kérjük, hogy valamennyi előfizetőnk szíveskedjék nevét és postai címét mihamarabb a kiadóhoz (1054 Budapest, Zoltán u. 8. levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012 · Tel.: 36 (1) 331-0781 · Fax: 36 (1) 312-2450 E-mail: medkiad@mail.matav.hu) eljuttatni.

Markusovszky Lajos Alapítvány

Most!!

Millenniumi könyvvásár!!!

Springer

Háziorvos könyvek

	Eredeti ár:
Berényi: Radiológia	2200 Ft
Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból	1890 Ft
Eckhardt: Onkológia	1190 Ft
Fórizs–Hetényi: Angiológiai Doppler-vizsgálatok	1980 Ft
Fövényi: Diabetológia 4. kiadás	890 Ft
Gáspár: Softlaser-terápia	1790 Ft
Káli–Offner–Tonelli: Kardiológia – angiológia	1390 Ft
Lintner–Pajor: Szülészet – nőgyógyászat	1100 Ft
Makó–Sonkodi: Nefrológia	1190 Ft
Molnár–Csabai: A gyógyítás pszichológiája	1490 Ft
Molnár: Bőrgyógyászat	2200 Ft
Ribári–Fabinyi: Fül-orr-gégészet	1590 Ft
Swanson: Háziorvosi kazuisztika	1900 Ft
Szegedi–Zeher–Bakó: Klinikai immunológia	2200 Ft
Szemere–Nékám: Gyakorlati allergológia	1290 Ft
Szepesvári–Szepesvári: Szűrővizsgálatok	1980 Ft
Tankó: Urológia	1290 Ft
Terner: Stomatológia	1190 Ft
Vízkelety–Szendrői: Ortopédia	1600 Ft
Összesen:	**30 350 Ft**

Háziorvos könyvek csomag: ***14 999 Ft!***

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Alternatív medicina

A tibeti medicina hatásossága mintegy kisegítő a 2-es típusú diabetes kezelésében. Namdul, T. és mtsai (Pandey R. M. = Dept. of Biostat., All India Instit. of Med. Sci., Ansari Nagar, New Delhi 110029, India): Diabetes Care, 2001, *24,* 176–177.

A hozzáférhető információk szerint Tibetben a diabetes igen gyakori megbetegedés és néhány adat ugyancsak arra utal, hogy a 2-es típusú betegeket valamilyen hagyományos tibeti gyógymóddal eredményesen lehetett eddig gyógykezelni. Az olvasó számára nem sok tájékozódást adó szerek közül a szerzők 4-et említenek név szerint is: Kyura-6, Aru-18, Yungwa-4 és Sugmel-19. Ezen szerek mibenlétéről pontosabb adatok nincsenek, azt azonban két közlemény is említi, hogy 2-es típusú diabetesesekben akár önmagukban, akár szulfonilurea-kezeléssel kombináltan a vércukorszintet éhomi és postprandialis formában is csökkenteni tudják (*Vray, M., Attali, J. R.:* Diabetes Metab., 1995, *21,* 433–439., továbbá *Meckes-Lozyoa M., Roman-Ramos, R.:* Am. J. Clin. Med., 1986, *14,* 116–118.).

Jelen közlemény szerzői *200 újonnan diagnosztizált* és még kezelésben nem részesült 2-es típusú diabetesesen végzett vizsgálatokról számolnak be. A betegeket 3 éven át gyűjtötték Dél- és Észak-India különböző részeiből, kioktatták őket diétás és életmódbeli utasításokkal. Nem vették be a terápiás kísérletbe a 250 mg/dl feletti éhomi glükóz értékű betegeket, a túlzottan soványakat, azokat, akik már eleve inzulindependensek voltak, valamint a hypertoniásokat, szívbetegeket, veseelégtelenségben szenvedőket, terheseket, szoptató anyákat és azokat, akiknek látásromlásuk is volt. A 200 beteget (136 férfi és 64 nő) randomizáltan 2 csoportra osztották, az ún. kezelt csoport a diétás és életmódbeli utasításokhoz megkapta az említett tibeti hagyományos szereket. A másik csoport gyógyszereket nem kapott.

136 beteg sorsát 12 héten át, 112 betegét 24 héten át követték nyomon. Mindkét csoportban a vizsgálat befejeztekor az életkor, a nem, a testtömegindex, az éhomi és postprandialis glükózérték, a lipidek és a glikált Hgb értéke hasonló volt, mint kiinduláskor. Az *éhomi plazma glükóz értéke* a kezeléstől számított *6 hónap múlva szignifikánsan alacsonyabb volt,* mint a kontrollcsoportban, *ugyanez vonatkozott a postprandialis plasma glükóz* értékére és a *glikált Hgb szintjére;* e két utóbbi már a harmadik hónapban is szignifikánsan jobban csökkent, mint a kontrollcsoportban. A betegek testsúlyában, vérnyomásában változásokat nem észleltek.

Bár a nyomon követés során igen jelentős volt a lemorzsolódás, az adatok mégis azt támogatták, hogy a hagyományos tibeti kezelés a 2-es típusú diabetesesek szénhidrát-anyagcseréjében javulást tud előidézni. Objektivizálásra mindenképpen kettősvak és placebóval kontrollált vizsgálatsorozatra van szükség.

Iványi János dr.

Bioetika

Dohányzók és nem dohányzók körében végzett koleszterincsökkentő kezelés: egy „halandósági tábla" elemzése. Bonneux, L. (Department of Public Health, Erasmus University, Rotterdam, Hollandia): Lancet, 2000, *356,* 2004–2006.

A statinok alkalmazása forradalmasította a hypercholesterinaemia kezelését. Tekintettel a hypercholesterinaemia magas prevalenciájára és a statinok magas árára, azok válogatás nélküli alkalmazása az elsődleges megelőzés során financiális kérdéseket is felvet. A Sheffield-rizikótábla segítségével a koszorúér-betegség abszolút rizikója meghatározható és ezáltal az egészséges egyének hypercholesterinaemiájának kezelési irányelveiben könnyen el lehet igazodni, amelyet az életkor, a nem és a kockázati status, mint változók alapján alakítottak ki. Az ilyen kockázatbecslések és az abszolút rizikószámítások a Framingham Heart Study eredményein alapulnak és segítségükkel pontosabban meghatározhatók a lipidcsökkentő kezelések célértékei.

Ezen irányelvek alapvető célja „meghatározni azon egyéneket, akik körében a kezelés indokolt". Ezen indoklások számos (implicit) kockázati érték megállapításán alapulnak. Így a dohányosok kezelése kívánatosabb, mint a nem dohányzóké, tekintettel arra, hogy a dohányosok kezelése több eredménnyel kecsegtet. Más szempontból, ha a többi rizikótényező eloszlását egyenlőnek tekintjük, a dohányzás ténye növeli a kezelés előtti rizikókockázatot és ezáltal korlátozhatjuk a kezelésre szorulók számát. Ezen tények alapján bármely koszorúér-történés bármely korban azonos értékűnek tekinthető; és csak a bekövetkező cardiovascularis történések száma számít, semmi más. Hetvenéves korban egy angina pectoris megelőzése azonos értékű egy 40 éves korban megelőzött fatális kimenetelű myocardium-infarctussal.

Az egészségügyi gazdaságtan felfogása szerint nem a megelőzött halálesetek száma, hanem a megmentett életévek tekinthetők azonos értékűnek és hasonlíthatók össze és ez vonatkozik az azonos súlyosságú betegségekre. A szerző ezen elgondolások alapján próbálja bizonyítani azt, hogy a dohányosok többet nyernek életévekben, mint a nem dohányosok, tekintettel arra, hogy a várható élettartamuk egészségtelen életmódjuk miatt limitáltabb.

Egy elképzelt kísérlet. Holland férfiakat választotta ki elemzéséhez, tekintettel arra, hogy ezen férfiak körében a dohányzási szokások és a koszorúérbetegség kockázata magasabb, mint a nők esetében (kivéve a diabeteses nőket). A koleszterincsökkentő kezelés hatásának értékelése az össz-koleszterin/HDL-koleszterin (TC/HDL)-szint csökkenése segítségével történt. Az arány 25%-os csökkenése a koszorúér eredetű halálozás kockázatának 30%-os csökkenését eredményezi a populációs vizsgálatok alapján. A holland férfiak életkori adataiból 1990 és 1994 között, az összhalálozás elemzése alapján a dohányzók esélye a nem koszorúér eredetű halálozás bekövetkezésére kétszerese a nem dohányzókhoz viszonyítva.

A túlélési tábla azt mutatja, hogy a dohányosok és nem dohányzók várható élettartamának alakulása specifikus rizikófaktor-profilra vezethető vissza. A várható élettartam 6 éves időperiódusban becsült különbsége a dohányosok és nem dohányzók között konzisztens összefüggést mutat a tapasztalati tényekkel. A koleszterinszint módosítása révén bekövetkező megmentett életévek száma a Framingham Heart Study vagy más megfigyelések eredményeihez hasonló. A dohányosok körében rövid időtartamon belül több életév menthető meg, míg a nem dohá-

nyosok körében ez hosszabb időperiódus múlva mutatható ki. Idős dohányosok esetében a megmentett életévekben csökkenés következik be, tekintettel arra, hogy hamarabb halnak meg, mint a nem dohányos idős emberek. A túlélési arányokon alapuló modellhez a számítható abszolút kockázat további dimenziót ad: az egyéb okok miatt bekövetkező mortalitási valószínűséget. Erőssége ennek a modellnek, hogy az eredmények valósak és hosszú időn keresztül érvényesek, ennélfogva a várható élettartam-különbség a dohányzók és nem dohányzók között megfelelően magas. Továbbá, bármilyen koszorúér-történés abszolút rizikójában igazolható, hogy a TC/HDL-arány akár kettővel kisebb értéke a dohányosok és a nem dohányzók között azonos kockázatot jelenthet: például egy 60 éves dohányos 5,0-ös TC/HDL aránya ugyanolyan rizikójú, mint az azonos korú nem dohányzó 7,0-es TC/HDL aránya cardiovascularis történés bekövetkezte szempontjából.

Értékek és megítélések. A koleszterinszintet csökkentő kezelési irányelvek az elsődleges prevenció során egészséges populációra irányulnak. Az egészséges dohányzók prioritást élveznek a nem dohányzókkal szemben, tekintettel előbbiek magasabb kockázatára, de hangsúlyozni kell, hogy körükben kevesebb a megmentett életévek száma, tekintettel a rövidebb élettartamukra. Rövid távon a dohányosok körében több élet menthető meg, de a nem dohányos vagy azt abbahagyók jobb egészséggel bírnak hosszabb távon. Ellentmondást hordoz a hosszú távú előny választása vagy annak elutasítása abból a meggondolásból, hogy az előnyök csak hosszabb idő múlva érvényesülnek. Az életévekben kifejezett életmegóvás, azoknál lesz a legnagyobb, akik abbahagyják a dohányzást és elfogadják a kezelést, amely egy további morális kockázatot is indukál.

Annak eldöntése, hogy a nem egészséges dohányost kell-e kezelni vagy nem, végső soron nem matematikai kérdés. Azzal az állítással szemben, hogy a dohányosok rizikója magasabb és kezelni kell őket, a szerző azt az állítását hangsúlyozza, hogy egészségügyi gazdaságtani szempontból a nem dohányosok hypercholesterinaemiájának a kezelése indokoltabb, tekintettel arra, hogy ezek körében a várható élettartam hosszabb. A döntés valójában az egyének értékítéletén alapul. Az az egyén, akit megfelelően felvilágosítottak a kockázatokról, választhatja azt a lehetőséget, hogy gyógyszert szed, fizet érte és abbahagyja a dohányzást, vagy továbbra is vállalja a kockázatokat és viseli azok következményeit. Ilyen választás azonban igazságtalanságot eredményez, mivel a szegényebbek és szenvedélyes dohányosok nem hagyják abba a dohányzást és nem hajlandók megfizetni a gyógyszeres kezelés tetemes költségeit sem.

A szigorú utilitárius nézet szempontból a nem dohányosok kezelését kell preferálnunk, tekintettel arra, hogy a kezelés több megmentett életévet eredményez, ha feltételezzük, hogy minden életév minden korban és minden időben azonos értékkel bír. Ha azonban a rövidebb távú eredményeket akarjuk (diszkontálás miatt) preferálni, vagy a fiatalabb életkorban elkezdett kezelést javasolni (az életkori súlyok miatt), akkor a dohányosokat kell kezelnünk. Nyilvánvaló, hogy ez további morális dilemmát eredményezhet.

Az egalitárius szemlélet szerint a dohányosok kezelése diszkriminációt jelent a nem dohányzók és a dohányzást abbahagyók szempontjából. A megmentett emberi életévek értékéről való ilyen vitákat nem lehet feloldani a kockázatbecslés vagy a költség-hatékonysági elemzések alapján. Ezek az érvek a morális döntések következményeiről informálhatnak bennünket, de nem segítenek a tényleges döntési folyamatokban. A kezelési irányelveknek végső soron az explicit értékeken kell alapulniuk.

Orosz István dr.

Dermatológia-venerológia

Pyoderma gangraenosum császármetszés után. Rönnau, A. C. és mtsai (Department of Dermatology, Obstetrics and Gynecology, Heinrich Heine University, Duesseldorf, Németország): Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, *183*, 502.

A 24 éves nő 1985-ben appendectomián esett át. Öt nap múlva 39 °C-os láza, 18,3 G/l leukocytosisa és az incisio körül fájdalmas duzzanat alakult ki. A sebészi revízió és az antibiotikum ellenére a láza megmaradt és a bőre kifekélyesedett. A tenyésztés kórokozót nem mutatott ki. A második sebfeltárás után 4 kemoterápiás szerre és iv. immunglobulinra a láz megszűnt és a fekély 22 × 9 cm-es heggel gyógyult.

Egy év múlva a heget kimetszették és a hiányt csúsztatott lebenyekkel pótolták. Öt nap után betegünk lázas lett, exsudatum és dehiscentia képződött. A tenyésztés negatív volt. Antibiotikumokra és iv. immunglobulinokra a beteg állapota javult, a fekélye lassan begyógyult.

1996-ban a nőnek császármetszése vot. Hat nap múlva belázasodott, a műtét helye fájt és vizenyős lett. Szisztémás infekcióra utaló 24,3 G/l-es leukocytosist és 55/112 mm-es We-t észleltek. Antibiotikum ellenére a keletkezett fekély mérete nőtt. Kórokozót most sem találtak. A 16. naptól sebkimetszéseket végeztek, amely 25 × 15 cm-es nyílt sebhez vezetett.

A 29. nap a beteget bőrgyógyász is látta és pyoderma gangraenosumot (p. g.) diagnosztizált. A prednizolonterápia után pár óra múlva a láz megszűnt, a leukocytaszám és a C-reaktív proteinszintje rendeződött. Az okot kutatva krónikus hepatitis C-vírusinfekció derült ki. Két hét elteltével a prednizolon mellé cyclosporin A-t is adtak, közben az előbbi dózisát csökkentették. Öt hét után a beteg hazament. Öt hónap múlva a cyclosporin egyedüli szedése mellett az ulceratio teljesen megszűnt.

Az ismeretlen eredetű p. g. nekrotizáló bőrbetegség. Felléphet ép bőrön spontán, vagy sebészi beavatkozás, például sebkimetszés vagy kis trauma után. Kezdetben fájdalmas papula vagy steril pustula képződik, amely gyorsan nő és a közepe elhal. A teljesen kialakult kép egyes vagy többszörös gennyes fekélyt mutat alávájt bíborvörös szélekkel. Az aktív fekélyt erythema övezi.

A p. g.-t eleinte gennyes sebfertőzésnek véljük. A fekély sebkimetszés utáni rohamos növekedése és az immunszuppresszívumra adott gyors javulás jellemzi. Negyven év felett gyakoribb. Sokszor társul gyulladásos bélbetegséghez, idült arthropathiához, paraproteinaemiához, hematológiai kórképekhez. Krónikus hepatitis C-infekciót eddig csak egyszer írtak le.

Ha a beteg sebe nem gyógyul, p. g.-ra is gondoljunk!

Kollár Lajos dr.

A valós idejű és a tárolt, majd továbbított teledermatológia összehasonlítása: költség-haszon vizsgálat. Loane, M. A. és mtsai (Belfast, UK): Br. J. Dermatol., 2000, *143*, 1241.

A valós idejű (*real-time,* RT) telemedicina dinamikus interaktív folyamat, amelynek során a konzultációt kérő orvos és betege, valamint a tőlük távollévő konzultáns szakorvos egyidejűleg, telekommunikációs hálózat segítségével érintkezik egymással. A tárolt, majd továbbított (*store-and-forward,* S&F) teledermatológia esetén a tünetekről készített fotók és a beteg kórtörténete e-mail vagy posta segítségével jutnak el a konzultánshoz, aki a számára megfelelő időpontban értékeli ki azokat.

Mind az RT, mind az S&F teledermatológia klinikai használhatósága jól dokumentált. A hagyományos járóbeteg-rendeléseken felállított kórismékkel összehasonlítva, az RT teledermatológiai eljárás 59–80%-ban, az S&F teledermatológia 59–93%-ban eredményezett azonos diagnózist.

A közlemény szerzői a két módszer költség-haszon viszonyait vizsgálták. 101 beteg adatait dolgozták fel, akiknél mind RT, mind S&F teledermatológiai konzultáció történt, de a konzultáns személye különbözött. A két módszerrel felállított diagnózis a betegek 51%-ánál tökéletesen megegyezett és a konzultánsok 44%-ban azonos kezelési tervet javasoltak. A konzultánsok a rendelkezésükre álló információk alapján a betegek negyedénél nem tudtak kórismét felállítani. Az RT teledermatológia során a betegek 45%-ánál javasolta a konzultáns a járóbeteg-szakrendelésen való személyes megjelenést, míg ugyanez a mutató az S&F módszer esetében 69% volt. A szokványos szakorvosi és háziorvosi óradíjjal számolva, az RT teledermatológia 69,08 font, az S&F módszer 13,50 font költséget jelentett. A betegek teledermatológiai konzultációra fordított ideje, az átlagos jövedelem és az éves munkanapok számából kalkulálva RT-módszer esetén 5,99 font, S&F-módszer esetén pedig 4,76 font volt. Az orvosi díjakat, a betegek kieső munkaidejének költségeit, a teledermatológiai konzultációhoz szükséges eszközök árát, amortizációját, a filmek árát és a telekommunikációs költségeket is figyelembevéve egy beteg vizsgálata 201,88 (RT módszer), illetve 26,90 (S&F módszer) fontba került. A háziorvos RT teledermatológiai aktív részvételét, ismereteinek bővülését és ezáltal a későbbiekben a kért konzultációk kevesebb számát is (költségek szempontjából) figyelembevéve, a két módszer között anyagiakban kifejezett különbség lényegesen csökken. Az útiköltség növekedése (nagyobb távolság a szakorvosi járóbeteg-rendeléstől) szintén jelentős költségcsökkentő tényező lehet.

A szerzők szerint az Egyesült Királyságban 58 km utazás után végzett járóbeteg-ellátás költségei összemérhetőek az RT teledermatológia költségeivel.

Sebők Béla dr.

Diabetológia

Az éhomi plazmaglükóz napszaki változása. A délután vizsgált betegek diabetes diagnózisának figyelembevétele. Troisi, R. J. Cowie, C. C., Harris, M. I. (National Instit. of Diab. and Digest. and Kidney Diseases, Room 695, 6707 Democracy Blvd., MSC-5460, Bethesda, MD 20892, USA): JAMA, 2000, *284,* 3157–3159.

Megszokottá vált, hogy a diabetes diagnosztikus kritériumaként tartós éhezés utáni reggeli vércukormintákat vizsgálnak s ezeket, akkor tartják diabetesre jellemzőeknek, ha az érték 7 mmol/l vagy ennél több. Vannak azonban olyan egyének, akiket orvosuk elfoglaltságuk miatt csak a délutáni órákban tud vizsgálni. Ismeretes, hogy az éhomi glükózértékek reggel magasabbak, mint a nap folyamán, ezért különösen diabetes irányában meggondolandóak a délutáni eredmények.

A Bethesdában dolgozó szerzők ezért a NHANES III – Third National Health and Nutrition Examination Survey – tanulmányból 1988–1994 között olyan 20 éves vagy annál idősebb egyéneket választottak ki, akiknek előzetesen nem volt ismert diabetesük. Összehasonlításként reggeli éhomi vércukor- (6483 esetben) és nagyjából ugyanennyi (6399) délutáni „éhomi" vizsgálatot végeztek. A 2 csoport nem különbözött életkorban, testtömegindexben, derék-csípő hányadosban, fizikai aktivitásban, a glikált hemoglobin szintjében és egyéb tényezőkben.

Az átlagos reggeli éhomi plazmaglükózértékek szignifikánsan magasabbak voltak (5,41 mmol/l), mint a hasonló körülmények között vizsgált délutáni értékek (5,12 mmol/l). Mindezek figyelembevételével a délutáni 7 mmol/l, vagy ennél magasabb értékek az esetek felében voltak kimutathatók a reggeli értékekhez viszonyítva. Az éhezés időtartama (reggel több mint 8 óra, délután 4 óránál hosszabb időszak) nem volt befolyásoló tényező. A *délutáni értékek diabetest 1,4%-ban jeleztek, a reggeli minták ezzel szemben 2,8%-ban.* Ugyanez vonatkozott a *károsodott (csökkent) éhomi glükóztolerancia délutáni értéket* illetően is, amelyet *2,6%-ban* mutattak ki a *reggel mért értékek 7,4%-ával* szemben. Az életkornak is volt szerepe, a 60 éves vagy annál idősebb egyének körében nem diagnosztizált diabetes gyakorisága a reggeli mérések alapján 7% volt, míg a délutáni mérések alapján csak 3,5%.

Mindezek alapján a délutáni, ún. határértékeket mindenképpen kontrollálni kell és célszerű ugyanannál az egyénnél összehasonlítani a reggeli éhomi értékekkel is.

Iványi János dr.

Két diabeteses lábfekéllyel foglalkozó beosztási rendszer összehasonlítása. A Wagner és a texasi egyetem sebbeosztási rendszere. Oyibo, S. O. és mtsai (Dept. of Med., Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, Manchester, M13 9WL, United Kingdom): Diabetes Care, 2001, *24,* 84–88.

A diabetesesek lábfekélye 5–10%-ban fordul elő, közülük kb. 3% kisebb lábamputációt is szükségessé tesz. A lábfekély további sorsának alakulása a ráfertőződéstől, egyidejű *perifériás vascularis megbetegedéstől* és a *fekélyes seb mélységétől* függ elsősorban.

Wagner, 1981-ben írta le azt az osztályozást, amelyet a mai napig használ a diabetológiai irodalom a lábfekélyes beteg további sorsának alakulását illetően (*Wagner, F. W.:* Foot Ankle. 1981, *2,* 64–122.). Ez a beosztás 5 fokozatot különít el a legenyhébb jelenségektől a kiterjedt gangraenáig és a súlyosság megállapításában osteomyelitis és/vagy gangraena jelenlétét veszi tekintetbe. Ezzel a beosztással szemben a texasi egyetemen új csoportosítást alakítottak ki, amelyik a fekély mélysége, a bakteriális ráfertőződés mellett 4 klinikai stádiumot is elkülönít, ebben külön veszi a *nem ischaemiás* és *ischaemiás szakokat fertőzés nélkül* vagy *fertőzéssel* súlyosbítva.

Az angliai és texasi szerzőcsoport összehasonlító vizsgálatban keresett arra választ, hogy *194 lábfekélyes* beteg további sorsának alakulására, melyik klasszifikációt lehet jobban felhasználni. A 194 és többségében 2-es típusú diabeteses beteg között dominált a férfiak aránya, a diabetes időtartama 15,4 ± 9,9 év volt, az ulcus nagysága átlago-

san 1,48 cm^2-nek felelt meg. Az ulcusok között *67%-ban a neuropathia* volt a domináló a háttérben, *neuroischaemia 26,3%-ban* fordult elő, *tisztán ischaemiás* eredetű *1%* volt és 5,7%-nak nem tudták pontosan lokalizálni a kiváltó tényezőjét. A fekélyek túlnyomó többsége (77,8%) a lábfej elülső részére (ujjakra) lokalizálódott. A felmérés 1998–1999 között történt és a betegek sorsát a fekély gyógyulásáig vagy legalább 6 hónapig követték nyomon.

Nem gyógyuló fekély miatt a betegek *15%-a szorult, ún. kis amputációra, 65% teljesen meggyógyult, 4% (7 beteg) meghalt, 16%* az ellenőrzés végéig *nem gyógyult.* A 7 halottból 3 myocardialis infarctusban, 2 stroke következtében, 1–1 pneumoniában, illetve septicaemia következtében halt meg.

Mindkét klasszifikáció pozitív összefüggést mutatott az amputációk számának növekedésével, de a *texasi beosztás alapján az amputáció kockázata az infekcióval külön is és az ischaemiával együttesen is növekedett, az ischaemia azonban önmagában nem utalt feltétlenül az amputáció kimenetelére.* A fekély gyógyulási ideje nem különbözött egyik beosztási stádiumban sem, de a *texasi beosztás alapján az egyes stádiumokkal arányosan növekedett a gyógyulási idő és a stádiumok alapján nagy biztonsággal megjósolható volt a gyógyulás.*

Az összehasonlítás alapján a szélesebb alapokra helyezett texasi klasszifikációs rendszer jobbnak tűnik a fekélyes beteg sorsának előrejelzésében.

Iványi János dr.

Májkárosodás kifejlődésének hiánya olyan rosiglitazonnal kezelt diabetesesen, akinek kórelőzményében troglitazon okozta hepatitis szerepelt. Lenhard, M. J., Funk, W. B. (Section of Endocrinol. and Metab., Diabetes and Metab., Diseases Center, Christiana Care Health Services, 700 Lea Blvd., Ste. 300, Wilmington, DE 19802, USA): Diabetes Care, 2001, *24,* 168–169.

A 2-es típusú diabetes terápiájában az inzulinszenzitivitás javításával ható thiazolidinedion-készítmények nagy reményekre jogosítottak, de közülük a troglitazon elég csúfos véget ért, mert alkalmazása során számos halálos májelégtelenség fordult elő s ezért az USA-ban 2000 márciusában ki is vonták a forgalomból. A kutatás azonban nem állt meg és az ún. második generációhoz tartozó szerek jelenleg is forgalomban vannak. Közülük 2 készítmény az ismertebb, az egyik a *rosiglitazon* (*Avandia,* Smith Kline Beecham) és a *pioglitazon* (*Actos,* Takeda Pharmaceuticals America/Eli Lilly and Co.). Ezen szerek közül eddig a rosiglitazonról írták le, hogy ugyancsak májkárosodást okozhat, de az egyik betegben egyidejűleg ischaemiás májdiszfunkciót is észleltek, a másikban más gyógyszer szedése is szerepelt (*Forman, L. M. és mtsai:* Ann. Int. Med., 2000, *132,* 118–121., valamint *Al-Salman, J. és mtsai:* Ibid., 2000, *132,* 121–124.). Mindezen óvatosságra intő publikációk után merész dolognak tűnt a két amerikai szerző vállalkozása, akik olyan betegnek adtak rosiglitazont, akinek kórelőzményében troglitazon okozta májkárosodás már szerepelt.

A rendkívül körültekintő ellenőrzés eredményeként a beteg gyógykezelése sikeres volt és nem következett be újabb májkárosodás. 36 éves diabetes nőbetegről van szó, akinek 4 éve ismert szövődménymentes 2-es típusú diabetese. Előbb glyburidot és acarbose-t kapott, majd inzulin adása vált szükségessé, ebből naponta 2 × 35 E-t kapott. Az igen jelentős napi inzulinigény csökkentése végett (?) előbb *napi 400 mg, majd 800 mg troglitazont* is beiktattak a terápiába. Előtte és 4 hónapon át, nem volt semmi májműködési zavarra utaló klinikai vagy laboratóriumi jel, ekkor azonban a beteg rossz közérzet mellett sárga lett (alkoholfogyasztást minden formában tagadott). Az ekkor elvégzett vizsgálatok közül a *szérum-alanin-aminotranszferáz* (ALT) szintje jelentősen *megemelkedett, az össz- és direkt bilirubinszint mellett.* Antinukleáris és antimitokondriális antitestek negatívak voltak, úgyszintén a hepatitis A, B és C-re utaló vizsgálatok is. A HbA_{1C}-szint ez időben csak diszkréten volt emelkedett (7%).

A troglitazon adását azonnal abbahagyták, több hónap múlva a beteg teljesen tünet- és panaszmentes lett, a kóros májműködési értékek is normalizálódtak. Diabetese viszont inzulinadag további növelését tette szükségessé, naponta 2 × 80 E-t kapott. A mellé beiktatott metformin csökkentette valamelyest az inzulin napi igényét. Ekkor gondoltak arra a szerzők, hogy a pozitív előzmény ellenére rendkívüli gondos (legalább 2 hetenkénti) ellenőrzés mellett rosiglitazont adnak a betegnek napi 2 × 4 mg adagban. Tíz hónappal a kezelés beiktatása óta a betegnek semmiféle panasza nincs és valamennyi májműködési próbája negatív.

Iványi János dr.

Diabeteses ketoacidosis által elfedett thyreotoxicosis. Kunishige, M. és mtsai (First Dept. of Intern. Med., Univ. of Tokushima School of Med., 3 Kuramotocho, Tokushima, 770-8503, Japán): Diabetes Care, 2001, *24,* 171.

A japán szerzők egy olyan 48 éves férfibeteg kórtörténetét közlik, akinek egyidejűleg volt 2-es típusú diabetese és hyperthyreosisa is. Előzményében két alkalommal szerepelt diabeteses ketoacidosis, ellenőrzésekre eléggé rendszertelenül járt. Napi 10 mg methimazolt kapott az inzulinterápia mellett és fél évvel jelenlegi intézeti felvétele előtt a HbA_{1C}-szintje 11,6% és euthyreoticus volt.

Egy héttel felvétele előtt gyógyszereit (inzulinját is?) elhagyta és típusos diabeteses ketoacidosissal került felvételre. Az erre vonatkozó laboratóriumi értékeiből a 773 mg/dl-es plazmaglükóz, a 14,6%-os HbA_{1C}-szint, a 7,151-es pH, az 5,6 mEq/l-es HCO_3 emelhető ki. A fennálló tonsillitist tételezték fel ketoacidosisa kiváltó okaként. Az EKG-vizsgálat ugyanekkor 140-es pitvarfibrillációt mutatott. A ketoacidosist sóbevitellel, az inzulinadag emelésével és antibiotikum adásával rendezték. Visszaadták napi 10 mg-os adagban a methimazolt és mellette 30 mg propranololt is adtak naponta. Néhány nappal később 110/min, sinus tachycardiát észleltek s mivel ez nem szűnt, kiterjedtebb pajzsmirigyhormon-vizsgálatra került sor. Ezek egyértelműen a pajzsmirigy hiperfunkcióját mutatták. Ezért a methimazol adagját napi 30 mg-ra növelték. Mindezek ellenére a következő napon a beteg kómába esett és cardiopulmonalis elégtelenség következtében meghalt.

Boncolás során megnagyobbodott pajzsmirigyet, a follicularis sejtek papillaris projekcióját találták, a bronchusváladékból Serratia marcescens nőtt ki. Ez a lelet önmagában nem magyarázta a beteg halálát, amelyet a klinikai kép figyelembevételével végül is thyreotoxicus krízissel magyaráztak. Az eset tanulsága az, hogy két betegség egyidejű fennállása során, mint ahogyan ez a beteg esetében is volt, semmiképpen nem szabad arról megfeledkezni, hogy bármilyen infekció a hyperthyreosist súlyosan befolyásolhatja.

Iványi János dr.

Új fekélyképződés, új nagy amputáció és túlélési arány azokban a diabetesesekben, akiket 1990–1993 között lábfekély miatt kezeltek kórházban. 6,5 éves követéses vizsgálat. Faglia, E., Favales, F., Morabito, A. (Internal Med. Unit., Diabetol. Center, Policlin. MultiMedica, Via Milanese 300, Sesto San Giovanni, Milan, Olaszország): Diabetes Care, 2001, *24*, 78–83.

Lábfekélyes diabeteses betegek sorsának további alakulásáról, nyomon követéséről kevés irodalmi adat van, ezért a milánói szerzők 6,5 éves utóvizsgálata mindenképpen érdeklődésre tarthat számot, mert ennyi idő elteltével már bizonyos prognosztikai tényezők szerepe is ismertté válhat.

1990–1993 között intézetükben *115 diabeteses beteget* kezeltek lábfekély miatt. 31 nő és 84 férfi alkotta ezt a betegcsoportot, életkoruk 60 év feletti volt, diabetesük átlagos időtartama 17 év, inzulinkezelésben 60,9% részesült, a többi per os antidiabetikumot kapott. 95 betegnek (82,6%) volt bentléte során szenzomotoros neuropathiája, de a vibrációs érzés zavara és az autonóm neuropathia is jelentős mértékű volt (84,4%, illetve 77,2%). Retino- és nephropathia jelei kb. 1/4-üknél voltak megtalálhatók, koszorúér-betegség az esetek felében volt kimutatható (47,8%). A hypertonia ugyanilyen arányú volt közöttük. Artériás kalcifikáció 48,6%-ban volt kimutatható, perifériás angiográfiát a betegek 85,2%-ában végeztek. *Térd alatti amputációra 46,1%-ban, térd feletti, ún. nagy amputációra 23,5%-ban* került akkor sor.

A betegek sorsát átlagosan 78,3 ± 15,3 hónapon át követték nyomon. Ezen idő alatt azonos oldali kifekélyesedést *13*, ellenoldalit *12* epizód során észleltek. Összesen *3 nagy amputációra* került sor, ebből 1 az ellenoldali lábon.

A 115 betegből *51 (44,3%) halt meg*, 31 nőből 24 (77,4%), 84 férfiból 27 (32,1%). Tehát a női halálozás aránya *szignifikánsan magasabb* volt. A *halál okai* között *első helyen az ischaemiás cardiopathia* szerepelt 60,8%-kal, 17,6%-ban fordult elő halálos stroke, a többi halálok (uraemia, rákbetegség, septicus shock és egyéb) jóval 10% alatti volt. A halálozási arány sokszorosa (74,1%) volt az eredetileg is nagy amputációban részesültek között, a fekély szempontjából gyógyult 31 beteghez viszonyítva (35,2%). Prognosztikai szempontból a boka-brachialis index 0,5-nél alacsonyabb volta és a női nem bizonyult független tényezőnek.

A szerzők jónak mondható eredményeiket azzal magyarázzák, hogy a betegek számára rendelt megfelelő cipők, protézisek és az intenzív educatiós tréning (beleértve a családtagokat is) eredményes volt a megfigyelési időszakban észlelt alacsony incidenciájú új fekély (25 eset – 12,75%) képződése és a nagy amputációk szempontjából.

Iványi János dr.

Dietétika

A margarin, illetve koleszterin alapú étrend az egyéni koleszterinválasz variációjában. Denke, M. A., Adams-Huet, B., Nguyen, A. T. (Dept. of Internal Medicine, Center for Human Nutrition, 5323 Harry Hines Blvd., Room Y3.234, Dallas, TX 75390-9052): JAMA, 2000, *284*, 2740–2747.

A koleszterinszint-csökkentő étrendeket a lakosság széles köre számára ajánlják a koszorúér-betegség incidenciájának mérséklésére. Az átlagos lipid- és lipoproteinszintek megbízhatóan megjósolhatók a zsír- és koleszterin-bevitelből. A kedvező irányú étrendi változások direkt kapcsolatban vannak a koleszterinszint redukciójával. A változások populációs szinten megbízhatóan előre jelezhetők, az egyéni módosulások azonban nem.

A szerzők vizsgálata arra irányult, hogy egy családon belül meghatározzák az étrendi változtatásokra bekövetkező egyéni koleszterinszint-válaszokat. Önkéntes jelentkezés alapján 46 olyan családnál végeztek megfigyeléseket, amelyekben legalább két gyermek volt, akik az apa és az anya vér szerinti leszármazottai voltak. A családokat 80% zsírtartalmú margarinnal, illetve vajjal, továbbá ugyanilyen zsiradékokkal készített pékáruval látták el. Egy vizsgálati periódus 5 hétig tartott, amelyeket legalább 1 hónapos ad libitum táplálkozás választott el egymástól. A megfigyelés során vagy vajjal, vagy margarinnal készített ételeket, süteményeket fogyasztottak. 23 család vajjal, a másik 23 margarinnal kezdett és az intervallum után tért át a másik zsiradékra. Az étrend betartását különböző módszerekkel folyamatosan ellenőrizték, a közreműködést honorálták. A vizsgálati periódus 3. és 4. hetében háromnapos étrendi feljegyzést készítettek (két hétköznap és egy hétvégi nap), amelyeket számítógépes programmal értékeltek ki. Laboratóriumi analízist végeztek a vizsgálat előtt és kétszer az utolsó két hétben (összkoleszterin, LDL- és HDL-koleszterin, triglicerid, koleszterinészter, triglicerid zsírsavak, 7 α-hidroxiláz, apolipoprotein E genotípusok).

A szülők átlagos életkora 41 (SD 4) év, a gyermekeké 12 (SD 4) év volt. Az étrendre adott választ a margarinos szakaszban mért LDL-C mínusz vajasszakasz LDL-C alapján értékelték. A vizsgáltak 81%-ának LDL-C-szintje volt kisebb a margarinos időszakban, 76%-nál mértek 3%-nál nagyobb csökkenést és ennek átlagos mértéke felnőtteknél 11% (95% CI -13 ... -9%), gyermekeknél 9% (95% CI -12 ... -9%), p mindkét esetben < 0,002, szignifikáns. A válasz nem volt kapcsolatban a testtömeggel, a zsiradékok sorrendjével, a korral, a 7 α-hidroxiláz genotípussal, a nemmel. Szignifikáns asszociáció volt viszont a testtömegindexszel, a kezdeti LDL-C-szinttel, az ApoE genotípussal, a koleszterinészter 18:2 és 18:1 zsírsavtartalmával, továbbá ezek arányának változásával. A gyermekeknél a családi alap határozta meg az LDL-C-szintet 42%-ban, a LDL-C-szint változását 40%-ban, a testtömegindex és a koleszterinészter zsírsav-összetételének módosulása 31, illetve 26%-ban, valamennyi szignifikáns. A fennmaradó variációk 24, illetve 26%-ban ugyancsak a vérségi kapcsolattal magyarázhatók. Valamennyi részvevőnél a nagyobb testtömegindexszel rendelkezők (ennek átlaga felnőtteknél 28,8 [SD 6,5], gyermekeknél 19,3 [SD 4,3] kg/m^2) LDL-C-szintje magasabb, ugyanakkor kisebb mértékben reagálnak az étrendi változásokra és kevésbé variábilisak a koleszterinészterben jelenlévő zsírsavak is.

A koleszterint csökkentő étrendre adott válasz alapvetően genetikailag meghatározott, családi jellegzetességeket hordoz, de a testtömegindex, az elhízás fontos befolyásoló faktor.

Biró György dr.

Enzymopathiák

Fabry-betegség: klinikai tünetek, új terápiás lehetőségek. Brady, R. O. és Schiffmann, R. (Developmental Metabolic Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, Bethesda): JAMA, 2000, *284*, 2771–2775.

A Fabry-betegség X-hez kötött recesszív öröklődésű lizoszomális tárolásos betegség, melynek oka az α-galaktozidáz A enzim hiánya. A Gaucher-kór után a második leggyakoribb tárolásos betegség, incidenciája 1:117 000 élveszületés.

Az enzimdefektus következménye a globotriaozilceramid (Gb3) intracelluláris akkumulációja, elsősorban az endothel- és simaizomsejtekben, de kimutatható a vese hámsejtjeiben, a myocardiumban, a perifériás idegekben és az agyban is.

Gyakori tünet a kezek égő fájdalmával jellemezhető neuropathia, mely már ötéves kortól fennállhat, a tüneteket magas láz kísérheti . A korai stádiumban a fizikális és elektrofiziológiai lelet negatív lehet. A Gb3 további lerakódása vezet a jellemző tünetekhez: stroke, veseelégtelenség és myocardialis infarctus. A legtöbb beteg proteinuriás és a 3–5. évtizedben veseelégtelenség, akárcsak a kisereket érintő cerebrovascularis betegség alakulhat ki. További klinikai tünetek: postprandialis hasi görcsök, halláscsökkenés, achalasia, angiokeratomák, a retinalis erek tortuosítása.

A lizoszomális enzimek jellegzetes körforgást mutatnak: szekretálódnak, majd mannóz-6-foszfát-dependens endocytosissal jutnak vissza a sejtekbe. Ez a mechanizmus teszi lehetővé az exogén enzimpótlást: az intravénásan beadott enzimet a sejtek felveszik és a felhalmozódott Gb3 metabolizálódik. Az első ilyen terápiás kísérletek 1973-ban történtek, de az enzim nagymennyiségű előállítása csak napjainkban vált lehetővé humán bőr-fibroblast-tenyészetekből.

A szerzők 26 betegen végzett kettősvak, placebokontrollált vizsgálatukat ismertetik, melyben 2 hetente, összesen 12 alkalommal (6 hónapig) kaptak a betegek 0,2 mg/kg α-galaktozidáz A-t intravénás infúzióban. A kezelt betegeknél a végtagfájdalom és a szükséges fájdalomcsillapítók mennyisége szignifikánsan csökkent, a vesefunkciók javultak, akárcsak a glomerularis patológia és a szérum Gb3 koncentrációja. A betegek jól tolerálták az infúziókat, neutralizáló antitesteket nem észleltek.

A kedvező tapasztalatok alapján a szerzők a fenti kezelést alkalmasnak vélik a betegség progressziójának lassítására.

További terápiás lehetőségnek ígérkezik a csontvelői őssejtek, valamint mesenchymalis sejtek adenovírus-mediált géntranszferje, amivel biztató eredményeket értek el állatkísérletekben. A betegség ugyancsak befolyásolható lenne a Gb3 termelődésének gátlásával.

Pál Endre dr.

A gyakorlat kérdései

A prognózis megértése (elfogadása) azon szülők körében, akiknek gyermekei rákban haltak meg. Wolfe, J., Klar, N., Grier, E. és mtsai (Center for Outcomes and Policy Research and Dept. of Adult Oncology, Dana Farber Cancer Institute, 44 Binney St., Boston, MA 02115, USA [Dr. Jane Weeks]): JAMA, 2000, *284*, 2469–2475.

Gyermekkorban a rákbetegség különböző formái ma is vezető helyen állnak a nem baleseti eredetű halálokok között. Korábbi tanulmányokból ismert, hogy a betegség végstádiumában a gyermekek többsége erős fájdalomtól szenved, ugyanakkor nem kapnak mindig megfelelő palliatív kezelést. Sokszor irreálisak az orvosi és/vagy szülői prognosztikus elvárások s ez a terápiás célokat is megváltoztathatja. A rákban szenvedő felnőttek hajlamosak túlértékelni túlélési lehetőségeiket *(ez természetes dolog - ref.)* és ezen irreális elvárások miatt általában az agresszív kezelési eljárásokat részesítik előnyben. Hasonló tapasztalat a gyermekekre vonatkozóan nem ismeretes, elsősorban azért, mert a végstádiumban legtöbb esetben a szülő a döntéshozó.

A tanulmány célja, annak meghatározása, hogy a rákban meghalt gyermekek szülei a betegség prognózisát mennyire értik meg s ezt, hogy lehet összhangba hozni a terápiás célokkal és elvárásokkal.

Kikérdezték a szülőket, az onkológusokat, átnézték a betegek kórtörténetét, hogy a következő kérdésekre választ kapjanak:

– Mikor tudatosul a szülőben és a kezelőorvosban, hogy a gyógyulásra nincs reális esély?

– A gyermek prognózisának megértése megváltoztatja-e a szülők elképzelését a kezelési céloknál?

– Milyen következményekkel jár a gyógyíthatatlanság tényének korai felismerése?

A retrospektív vizsgálat során a bostoni Dana-Farber Rákközpontban és Gyermekkórházban kezelt és 1990–1997 között meghalt gyermekek azon szüleit keresték meg, akik angol anyanyelvűek, észak-amerikai lakosok, gyermekük több mint egy évvel e vizsgálat előtt meghalt és a háziorvos engedélyezte a családdal a kapcsolatot. A 143 családból 107-en egyeztek bele a felmérésbe, családonként 1 szülőt kérdeztek. Az interjú átlagos időtartama 113 perc volt.

Megkérdezték a gyermek onkológusát, valamint áttekintették az elhaltak kórtörténetét is.

Előzetes „szakmai" felkészülés után került sor a beszélgetésekre. Megkérték a szülőket, becsüljék meg azt az időpontot, amikor megértették, hogy gyermeküknek nincs reális esélye az életre, megkérdezték, hogy megbeszélték-e a prognózist az orvossal, ha igen, ki volt jelen a beszélgetésen és hogyan zajlott le e beszélgetés. A szülők beszámoltak a kezelés fő céljáról a diagnózis felállításakor, ill. a végstádiumban a gyógyulási esélyekről, a végstádium tényének elfogadásáról, a gyógyítással kapcsolatos kommunikáció minőségéről, az otthoni ápolásról, pszichológus igénybevételéről és a rájuk vonatkozó demográfiai adatokról.

A szerzők az orvosokat arról kérdezték, mi volt a gyermek gyógyulásának valószínűsége a diagnózis felállításakor és mi volt a fő terápiás cél 1 hónappal a halál előtt.

A kapott adatok analízisét a SAS statisztikai rendszer felhasználásával és MacNemar-teszt alkalmazásával végezték.

A szülők az interjú idején átlag 43 évesek voltak, 91%-uk fehér bőrű, a válaszadók 86%-a nő volt, 76%-uk egyetemi végzettségű, 50%-uk katolikus vallású.

A gyermekek 37%-a egy, 5%-a két csontvelő-transzplantáción esett át, 20%-uk a kezeléssel kapcsolatos szövődményben halt meg. A válaszadók és a vizsgálatban nem résztvevők gyermekei között a nemet, a diagnózist, az életkort, a betegség lefolyásának hosszát és a csontvelő-átültetések arányát tekintve lényeges különbség nem volt, egyedül az újraélesztések száma volt az utóbbi csoportban magasabb.

A szülőkben a halál időpontja előtt átlagosan 106 nappal tudatosult, hogy gyermeküknek nincs reális esélye a gyógyulásra, holott az orvosi leletek ezt már 206 nappal az exitus előtt valószínűsítették. A különbséget (100 nap) több tényező magyarázta (tumor milyensége, szülők iskolázottsága, pszichológus bevonása stb.).

Az anyák vagy apák 95%-a beszélt a kezelőorvossal a gyermek gyógyíthatatlanságáról, mely beszélgetések 74%-án az orvos, 27%-án a nővér és 30%-án a pszichológus is jelen volt. (Gyermek 16%-ban volt jelen?!) A szülők 90%-a gondolta úgy, hogy helyes megbeszélni a témát az orvossal, de csak 38%-uk volt megelégedve a beszélgetés módjával, körülményeivel. 49%-uk a kezelőszemélyzettel történt beszélgetés során, 30%-uk a gyermek általános állapotának, tekintetének megváltozása kapcsán, 9%-uk „megérzésből" értette meg a fatális kimenetel valószínűségét.

A terápiás célok a következőképp változtak: a diagnózis felállításakor a szülők 80%-a (?!) gondolta úgy, hogy a kezelés primer célja a gyermek meggyógyulása és ugyanezt gondolták a végstádiumban is. E korai stádiumban csak 13%-uk említette célként a szenvedés enyhítését, ma már 34%-uk kérné ezt legfontosabb terápiás célként.

A szerzők a gyermekeket 2 csoportra osztották aszerint, hogy hány nap telt el a halál és a gyógyíthatatlanság felismerése közt. Azt tapasztalták, hogy azoknál, akiknél ez az idő hosszabb volt mint 50 nap, a betegek életminősége jobb volt, fő céllá a szenvedés enyhítése vált, a szülők felkészülhettek a gyermek halálára, amely e csoportban „békésebb" volt. A diagnózis felállításakor a szülők és az orvosok között nagyobb volt az egyetértés a kórjóslatot illetően, később azonban, a betegség előrehaladtával a gyógyíthatatlanság elfogadása a szülők részéről késik. Ennek egyik lehetséges oka, hogy az orvos nem mindig beszél a prognózisról már a diagnózis felállításakor, hanem csak a végstádiumban, főként azért, mert a rosszindulatú betegségben szenvedő gyermekek 75%-a ma már meggyógyul, így az orvosoknak kisebb a tapasztalatuk a végzetes kimenetel közlésében és nehezükre is esik azt megtenni. Amikor a megváltoztathatatlan tényt mind az orvos, mind a szülő felismerte és elfogadta, a palliatív kezelés elemeit jobban be lehetett építeni a gyógyításba, ápolásba. Ekkor a fő cél a szenvedés enyhítése volt. Ezek az eredmények, azt sugallják, hogy a halálos kimenetel korai tudatosulása hozzájárul a betegek életminőségének javulásához, javításához az élet utolsó szakaszában. A szülők által végigasszisztált végstádiumban azok többsége szerint a kezelés elsődleges célja a szenvedés enyhítése, nem pedig a daganatellenes terápiával az élet meghosszabbítása. A kezelés milyenségét illetően egyre növekszik a konszenzus, abban a kérdésben, hogy azoknál a gyermekeknél, akiknek életet veszélyeztető betegsége van, a palliatív kezelést korán be kell építeni az oki kezelés mellé. Ezzel a hozzáállással valószínűleg a szülők is elégedettek lesznek, hiszen a tüneti kezelés folytatása nem oszlatja el a gyógyulásba vetett hitüket, reményeiket. Ha a betegek gondozásába pszichológus vagy szociális munkás is be van vonva, könnyebb a letális kimenetel elfogadtatása a szülővel, így az orvos és a szülő nézetazonossága e kérdésben időben közelebb kerül egymáshoz.

A vizsgálatnak vannak természetesen korlátai (szubjektív megítélések, pontatlan dokumentáció, kiválasztás hibái stb.), ezzel együtt ez a tanulmány az első olyan próbálkozás, mely megkísérli kiértékelni a kommunikáció minőségét és eredményeit az orvos és a terminalis állapotban gyermek szülei között a prognózist, a kezelés célját és a végstádiumban lévő gondozást illetően.

Tekulics Péter dr.

Venlafaxin az emlőrákot túlélők hőhullámainak kezelésében: randomizált, kontrollált vizsgálat. Loprinzi, C. L. és mtsai (Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn. 55905 + 7 más amerikai egészségügyi centrum): Lancet, 2000, *356,* 2059–2063.

Menopausa időszakában lévő nők számára olykor jelentős problémát okoznak az ún. hőhullámok, melyek kezelésében az ösztrogénterápia általában jó hatású. Speciális problémát jelent a hőhullámok kezelése az emlőrákot túlélt nőknél, három okból:

1. Sok praemenopausában lévő nőnél, akik emlőrák miatt kemoterápiában részesültek, idő előtti menopausa lép fel.

2. Az emlőrák miatt kezelt betegek utókezelésében jelentős szerepet játszik a tamoxifen, amelynek leggyakoribb mellékhatását a hőhullámok jelentik.

3. Emlőrákos anamnézisű nőknél a bármilyen okból végzendő ösztrogénterápia ellenjavallt az esetlegesen emlőrák-recidívát provokáló hatása miatt.

A hőhullámok kezelésére számos anyagot kipróbáltak, közülük a legjobb nem ösztrogén kezelésnek a progesztagéneket tartják (megestrol acetat). Sok, volt emlőrákos beteg és kezelőorvosa bizonyos ellenérzéssel viseltetik ezen terápiával szemben, ezért számos, nem hormonális hatású szer kipróbálására került már sor a hőhullámok kezelésére (E-vitamin, clonidin, Bellergal, phenobarbital, ergotamin, belladonna alkaloidák, methyldopa stb.).

A szerzők előzetes vizsgálatok alapján jelen munkájukban mintegy 200, emlőrákon átesett, a hőhullám gyakori jelentkezésétől szenvedő betegen próbálták ki egy antidepresszáns, a Venlafaxin hatását.

Igen gondosan tervezett és értékelt klinikai kísérleti vizsgálatok során, azt találták, hogy a Venlafaxin megfelelő dózisban alkalmazva, kedvezően tudta befolyásolni a hőhullámok jelentkezését, érdemi mellékhatások nélkül. Ezért ezt a szert ajánlják az ilyen panaszokban szenvedő betegek kezelésére.

Besznyák István dr.

Hematológia

Fludarabin és chlorambucil összehasonlító vizsgálata a krónikus lymphocytás leukaemia primer terápiájában. Rai, K. R. és mtsai (Long Island Jewish Medical Center, 270-05 76th Ave, New Hyde Park, NY 11040, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 1750–1757.

A krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) standard terápiáját 40 év óta a chlorambucil (Leukerán) képezi, jóllehet azóta sem változtatott a betegség természetrajzán. A fludarabin (Fludara), nukleozidanalóg viszont effektívnek mutatkozott azokban a betegekben, akik chlorambucilra nem reagáltak, egyelőre meg nem erősített vizsgálatokban a CLL iniciális kezelésében. A prospektív összehasonlító vizsgálatokat a két gyógyszerrel 1990-ben kezdték el kezeletlen betegekben és ugyanezen idő alatt két hasonló randomizált vizsgálat eredményeit már közölték, melyek szerint a fludarabin hatásosabb volt.

A közlemény 11 szerzője a módszereket aprólékosan ismerteti és az egyes alfejezetekben az alkalmassági szempontokat, a randomizált terápiát és crossovert, a javulás kritériumait taglalja, kitérve a gyógyszerek adagjának a módosítására. Az eredményeket statisztikailag elemezték. Az eddig beérkezett adatok szerint az eredményeket 1999 júniusában lezárták. Összesen 195 beteg kapott fludarabint, 200 chlorambucilt és 149 a két gyógyszert együtt. A terápiás protokoll a következő: flu-

darabin 25 mg/m^2 öt napon keresztül naponta, minden 28. napban iv. infúzióban; chlorambucil 40 mg/m^2 per os naponta 28 napig, végül a harmadik csoportban 20 mg/m^2 fludarabin a 28-napos periódus öt napja alatt naponta + naponta 20 mg/m^2 chlorambucil ugyanezen idő alatt.

A három csoport eredményeit külön-külön értékelték, mely szerint a betegek 20, 4, ill. 24%-a került komplett remisszióba; parciális remissziót ennél jóval nagyobb mértékben észleltek, 43, 33 és 51%-ban a kettőt együtt pedig 63,67, ill. 75%-ban. A folyamat stabil volt, vagy pedig progrediált 37, 63, illetve 39%-ban. A kombinált kezelést viszont kifejezett toxicitása miatt nem lehetett folytatni, egyébként nem volt effektívebb a fludarabinnal kezelteknél. A két csoportban a javulás lényegesen kifejezettebb volt a fludarabinnal, mint a chlorambucillal kezeltekben. A remisszió tartama a fludarabin-csoportban átlagosan 25 hónap, a progresszió nélküli élettartam pedig 20 hónap volt a chlorambucil-csoporttal összehasonlítva, ahol mindkettő 14 hónapnak bizonyult. Hosszú volt a fludarabin-csoportban az átlagos összélettartam is, de nem különbözött lényegesen a másik két csoportétól.

Súlyos infekciók és neutropenia is gyakrabban fordult elő a fludarabin-, mint a chlorambucil-csoportban, jóllehet legkifejezettebb a kombinált kezelésnél volt. A mellékhatások közül thrombocytopenia, neutropenia, ill. infekciók fordultak elő leggyakrabban, nagyjából hasonló mértékben, egyedül a thrombocytopenia volt a kombinált csoportban kifejezettebb.

Az eredmények két másik randomizált, nagyszámú hasonló tanulmányéval gyakorlatilag azonosak. Az egyikben (európai csoport) cyclophosphamid, doxorubicin és prednizolon (CAP protokoll), a másik (francia) csoportban pedig ugyanezzel, de vincristinnel kiegészítve (CHOP) kezelték a betegeket. Az eredmények megítélését az nehezíti, hogy a vizsgálati kritériumok nem voltak egységesek, például a francia csoportban nem történt csontvelővizsgálat.

Visszatérve saját eredményeikre, a fludarabin különösen a CLL I. és II. stádiumában, de a III–IV. stádiumban is hatásosabb volt, mint a chlorambucil (közepes fokú és nagyfokú rizikó), de ennek ellenére sem biztosak benne, hogy az intermedier csoportban valóban jobb-e a terápiát fludarabinnal elkezdeni. Tulajdonképpen egy hosszú periódus végére értek, melyben a CLL-t főleg chlorambucillal kezelték. A probléma, amit meg kell oldani, más effektív szerek alkalmazása fludarabinnal kombinálva, jóval enyhébb mellékhatásokkal és szövődményekkel, amivel az élettartam valóban megnyújtható.

Bán András dr.

Súlyos aplasztikus anémia nagydózisú cyclophosphamid-kezelése: randomizált vizsgálat. Tisdale, J. F. és mtsai (Molecular and Clinical Hematology Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disorders, Building 10, Room 9N116, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA): Lancet, 2000, *356*, 1554–1559.

A szerzők prospektív, randomizált, harmadik fázisú vizsgálatot terveztek a konvencionális antithymocyta globulin (ATG)+cyclosporin- és a nagy dózisú cyclophosphamid-cyclosporin-kezeléssel elérhető eredmények összehasonlítása céljából. A cyclophosphamid-kezeléstől hasonló arányú remissziót vártak, relapszus és késői klonális hematológiai szövődmény nélkül. A két betegcsoport életkor, kiindulási retikulocyta- és thrombocytaszám tekintetében kiegyensúlyozottnak bizonyult, míg a cyclophosphamid-csoport betegei kiindulási abszolút neutrofil száma magasabb volt (0,86 vs. 0,4 G/l).

A terápiás válasz az ATG-csoportban jobbnak bizonyult. A kedvezőbb kiindulási hematológiai paraméterek ellenére a cyclophosphamid-csoportban lényegesen több és súlyosabb szövődményt észleltek; az elhúzódó neutropeniás szakban négy dokumentált invazív gombás infekciót regisztráltak, ezek közül kettő fatális kimenetelű volt. A harmadik betegüket sepsisben vesztették el. E három korai, három hónapon belül bekövetkezett, nem várt haláleset miatt a vizsgálatot felfüggesztették, ekkor összesen 31 beteg szerepelt a nyilvántartásukban.

Következésképpen megállapították, hogy ma számos, igen kedvező hatásprofilú terápiás lehetőség – őssejttranszplantáció, ATG, újabb specifikus immunszuppresszív szerek (mycophenolat mofetil, rapamycin, interleukin-2-receptor elleni monoklonális antitest stb.) – birtokában a nagydózisú cyclophosphamid-kezelés elfogadhatatlanul kockázatos eljárásnak számít.

Király Ágnes dr.

Intenzív betegellátás

Akut hypoxaemiás, nem hypercapniás légzési elégtelenség kezelése folyamatos pozitív légúti nyomással arcmaszkon át. Delclaux, C., L'Her, E. és mtsai (Service de Béanimation Médicale, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, Franciaország [Dr. L. Brochard]): JAMA, 2000, *284*, 2352–2360.

A súlyos hypoxiával járó akut légzési elégtelenségben szenvedő betegek gyakran igényelnek gépi lélegeztetést. A lélegeztetéssel járó endotrachealis intubáció azonban a légúti nyálkahártya sérülésének és a respirátor okozta pneumoniának a kockázatát emeli. Néhány tanulmány azt találta, hogy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) a noninvazív ventiláltatás (NIV) az intubáció szükségességét csökkenti. Ugyanígy kardiogén tüdőödéma (CPE) és non-CPE eseteiben is arcmaszkon át biztosított folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP) jó hatásúnak bizonyult. Ezen tanulmányok nem voltak randomizáltak és a vizsgálati végpont gyakran a tüdő gázcseréjének kezdeti javulása volt, egyelőre meghatározott idejű CPAP-kezelés után. Bizonyították tehát, hogy a CPAP javítja a hypoxiát, de azt nem, hogy csökkentené az endotrachealis tubuson át való mechanikai ventiláltatás (MV) szükségességét.

Jelen vizsgálatban a szerzők egy multicentrikus, prospektív, randomizált próba során hasonlították össze az arcmaszkon biztosított csak oxigén, illetve CPAP-oxigén hatását, akut légzési elégtelenségben szenvedő betegeken. Hat kórház intenzív osztályain összesen 123 tüdőödémás beteget vontak be a vizsgálatba, akiknél a tüdőödéma oka kardiogén, illetve akut légzési distresszszindróma (ALI, ARDS) volt. A tüdők oxigéndiffúzióját mérő artériás oxigénnyomás/belégzett oxigén-arány hányados (PaO_2/FiO_2) magasabb (átlagban 203) volt az oxigén-CPAP csoportban, mint a standard oxigénterápiában részesülők csoportjában (átlagban 151). A szerzők semmilyen további különbséget nem tudtak felfedezni a két csoport között. A noninvazív CPAP-kezelés nem csökkentette az endotrachealis intubációk számát. Nem különbözött a mortalitás a csak oxigénnel, illetve CPAP-oxigénnel kezeltek között. Még az intenzív osztályon töltött idő sem rövidült a folyamatos pozitív légúti nyomás hatására.

Ezen, és más vizsgálatok eredményeiből tanulságként leszűrhető, hogy non-

invazív lélegeztetés csak a betegek egy részénél hoz javulást hosszabb távon. Igen szűk az akut légzési elégtelenség eseteinek azon a köre, akiknél a hagyományos oxigénmaszk már semmiképpen nem elegendő, de az intubáció és erélyes légzéstámogatás még nem szükséges és NIV-vel áthidalható az az időszak, amíg a kiváltó okot mérsékelni tudjuk.

A fönt részletezett vizsgálatban nagyrészt olyan betegek vettek részt, akiknek légzési elégtelenségét tüdőödéma, tehát oxigéndiffúziós zavar okozta az alveolusok szintjén, és amely kiváltó okot nem lehetett rövid idő alatt megszüntetni.

Vannak légzési zavarok, melyeknél nagyobb sikerrel lehet kiböjtölni noninvazív lélegeztetéssel a légzési elégtelenség idejét. Ilyen például a COPD fellángolása, ahol nem oxigéndiffúziós zavar a fő probléma, hanem a kis légutak szűkülete és a tüdők következményes fölfúvódása, a hiperinfláció. A folyamatos pozitív légúti nyomás ekkor közvetlen terápia a tüdők leeresztése szempontjából. Másik, hasonlóan jól befolyásolható eset CPAP-kezeléssel a kardiogén tüdőödéma, asthma cardiale formájában, mely ugyan az alveolusok szintjén jelentkező oxigéndiffúziós zavar, de amennyiben a bal kamra-elégtelenség reverzíbilis, a kiváltó ok hamar megszüntethető, NIV-vel és vízhajtó kezeléssel a tüdőödéma néhány óra alatt drámaian javul.

Hégely Sándor dr.

Noninvazív lélegeztetés és a nosocomialis infekciók, illetve a kritikusan súlyos állapotú betegek túlélésének összefüggése. Girou, E. és mtsai (Unité d'Hygiéne et Prévention de l'Infection, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, Franciaország): JAMA, 2000, *284,* 2361-2367.

A kórházban szerzett, azaz nosocomialis fertőzések a morbiditás és mortalitás igen fontos tényezői a kritikusan súlyos állapotú betegeknél. A nosocomialis infekció fő forrásaként az invazív eszközök, tehát intravénás kanülök és katéterek, hólyagkatéterek, endotrachealis tubusok stb. használatát tekintjük, de persze más kockázati források (immobilitás, fennálló betegségek) is vannak. Jóllehet, sok eszköz használatát nem nélkülözhetjük, egyes betegségtípusoknál az endotrachealis intubációt elkerülhetjük jól záró arcmaszk, csutora, vagy nazális maszk segítségével. A választóvonalat az invazív és a noninvazív lélegeztetés között az jelenti, hogy a lélegeztető gépet és beteget összekötő eszköz túlhatol-e a gégén, a hangrésen, vagy pedig jól záró hangszalagokat hagyva kijjebb végződik. Több más szemponton kívül az infekciók szemszögéből is az utóbbi módszerek előnyösebbek. Csökkentik a nosocomialis pneumonia rizikóját. Megőrzik az olyan természetes védőgátakat, mint a hangrés és a működő felső légúti nyálkahártyák. Rövidítik a mechanikai légzéstámogatás, illetve intenzív osztályos kezelés szükséges idejét. Kisebb, vagy semmilyen szedációt nem igényelnek, emiatt mobilisabbá válnak a betegek. Mindezek más invazív beavatkozások szükségességét is csökkentik, tehát nemcsak a pneumonia, hanem más nosocomialis infekció valószínűsége is csökken.

A szerzők a noninvazív ventilláltatás hatását vizsgálták a nosocomialis fertőzések gyakoriságára és az összesített túlélésre. 26 ágyas intenzív osztályukon esetkontrollált, retrospektív tanulmányt végeztek. A vizsgálatban 100, krónikus obstruktív bronchitises (COPD) vagy hypercapniás-kardiogén tüdőödémás (CPE) beteg vett részt, akik közül 50-en noninvazív (NIV), 50-en pedig invazív mechanikus (MV) légzéstámogatásban részesültek. Több ezer lélegeztetett beteg adatait dolgozták fel, akikből 134-nél használtak NIV-et, de a szigorú kritériumok (életkor, nem, kísérőbetegségek eloszlása egyenlő a kontrollcsoportéval; sokk, kóma és légzési distressz-szindróma hiánya) miatt a fent említett 50–50 beteg maradt.

Az eredményeket egyszerűsített táblázatban mutatjuk meg:

	NIV	MV
Nosocomialis infekció (%)	18	60
Nosocomialis pneumonia (%)	8	22
Nosocomialis infekció miatt antibiotikumot kapott (%)	8	26
Összmortalitás (%)	4	26
ITO-s kezelés átlagosan (nap)	9	15
Légzéstámogatás átlagosan (nap)	6	10

A szerzők eredményei önmagukért beszélnek és más klinikai tanulmányok adataival is egybevágnak. Természetesen, arra hívják fel a figyelmet, hogy a noninvazív lélegeztetés csak bizonyos betegségekben eredményes, fenti vizsgálatban a krónikus obstruktív bronchitis és a súlyos, hypercapniával járó kardiogén tüdőödéma esetében. Általában véve, azokon a légzési elégtelenségben szenvedő betegeken mellőzhető az intubáció, akik rendelkeznek még bizonyos izomerő-tartalékkal. A felső légutak könnyen elzáródhatnak, főként váladéklecsorgás vagy a nyelv hátraesése miatt. A respirátorhoz való szivárgásmentes csatlakozás a beteg szájával vagy orrával, egyúttal a légút nyitvatartása, a köhögési és nyelési reflexek kivitelezése jelentős aktív közreműködést feltételez a beteg részéről. Így a tanulmányban említett sokk, kóma vagy légzési distressz-szindróma mellett a súlyos hypoxaemia is kudarccá válhat a noninvazív lélegeztetés számára, bár van pozitív ilyen irányú vizsgálat is. A noninvazív légzéstámogatás az akut légzési elégtelenségnek mindenképpen korai fázisában ajánlható; több órája fuldokló, kifáradt, hanyatló beteg esetében intubáció és erőteljesebb lélegeztetés választandó.

Hégely Sándor dr.

Vérzés és tüdőgyulladás előfordulása stressz-ulcus ellen ranitidin- vagy sucralfat-profilaxisban részesülő, intenzív osztályon kezelt betegeknél. Messori, A., Trippoli, S., Vaiani, M. és mtsai (Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, Azienda Ospedaliera Careggi, 50134 Flrence, Olaszország): BMJ, 2000, *321,* 1103–1106.

Intenzív osztályokon széles körben alkalmaznak ranitidint vagy sucralfatot stressz-ulcus profilaxisa céljából. Jóllehet a ranitidin vált első számú H_2-receptorantagonistává e területen, hatékonyságának placebóval történő metaanalitikus összehasonlítására ezidáig nem került sor. A szerzők ezért azt a célt tűzték ki, hogy metaanalitikai módszerekkel feldolgozva 1966-tól 1999-ig a Medlineon, az Iowa-IDIS systemben és a Drugdexen hozzáférhető angol nyelvű tanulmányok adatait, meghatározzák a ranitidin és a sucralfat hatékonyságát placebóval szemben az ulcus prevenciója vonatkozásában és megállapítsák, milyen mértékben befolyásolják e szerek a nosocomialis pneumoniák előfordulásának valószínűségét.

19 kontrollált tanulmány adatainak feldolgozásával arra a meglepő statisztikai eredményre jutottak, hogy a ranitidin nem hatékonyabb a placebónál a stressz-ulcus megelőzésében. A sucralfattal végzett tanulmányok a kis betegszám miatt nem adtak konkluzív

eredményeket. Placebóval kontrollált tanulmányokban egyik szernek sem volt hatása a nosocomialis pneumoniák gyakoriságára, de a két szert egymáshoz viszonyítva ranitidin alkalmazásakor szignifikánsan magasabb volt a tüdőgyulladás előfordulása. A kis betegszám miatt végzett 5 metaanalízisből még nem vonhatók le biztos végső következtetések.

Mivel a ranitidin nem csökkentette statisztikailag kimutatható mértékben a gastrointestinalis vérzések jelentkezését intenzív osztályon kezelt betegeknél, a szerzők véleménye szerint revideálni kellene a stressz-ulcus-profilaxis eddig kialakult indikációit és módszereit. Szükséges lenne nagy betegszámmal új tanulmányok tervezése, amelyekben nemcsak az egyes szerek egymáshoz viszonyított, hanem placebóval szembeni hatékonyságát is tesztelnék. Placebo kontrollcsoport felállítása etikai szempontból megkérdőjelezhető, azonban e probléma áthidalható lenne a randomizált betegek intenzív gastrointestinalis monitorizálásával. Amennyiben a nasogastricus aspirátumok elemzése során felmerül a vérzés legkisebb lehetősége, még mindig agresszív antisecretoricus kezelés indítható el.

Apor Astrid dr.

Patológia

Colorectalis carcinoma őrszem nyirokcsomóinak patológiai értékelése. Wiese, D. A. és mtsai (Michigan State University, Flint, Michigan): Arch. Pathol. Lab. Med., 2000, *124*, 1759.

A vastagbélrákok nyirokcsomó-áttéteinek azonosítása lényeges a betegség stádiumának meghatározásakor. Ugyanakkor a patológiai feldolgozás során a sebészileg eltávolított nyirokcsomóknak esetleg csak egy része kerül felismerésre és vizsgálatra, és ezek nem feltétlenül a tumor nyirokelvezetésének közvetlen útjában található nyirokcsomók.

A szerzők a cikkben arra keresnek választ, hogyan lehet azokat a nyirokcsomókat azonosítani, amelyek legnagyobb valószínűséggel tartalmazzák az áttéteket és ezeket milyen alapossággal célszerű vizsgálni.

A melanoma és az emlőrák őrszem nyirokcsomó-vizsgálatain felbátorodva, 83 colorectalis carcinomás betegnél intraoperatív vitális kék festéssel igyekeztek meghatározni a sentinel nyirokcsomókat. A festék beadására a vastagbélszakasz mobilizációját követően került sor, peritumoralisan és subserosalisan. A rövid időn belül észlelt kék festékelfolyás révén az első négy kékre festődő nyirokcsomót öltéssel megjelölték és ezeket a nyirokcsomókat később a patológiai vizsgálatkor elkülönítették. Minden nyirokcsomót több (tíz) szinten hematoxilin-eozin festéssel és negativitás esetén citokeratin kimutatására irányuló immunhisztokémiai reakcióval is megvizsgáltak. Az első 25 esetet követően, csak az őrszem nyirokcsomókat dolgozták már fel ilyen alapossággal, mivel a nem őrszem nyirokcsomók között csak két metasztázist sikerült a részletes vizsgálattal azonosítani.

Sentinel nyirokcsomót 82 esetben sikerült fellelni (99%).

Daganatonként átlagosan 1,9 őrszem nyirokcsomót találtak. Az őrszem nyirokcsomók voltak 17 esetben az áttétek kizárólagos helyei, 14 betegnél további nyirokcsomók is tartalmaztak metasztázist és 3 betegnél a sentinel nyirokcsomó negativitása mellett találtak egyéb nyirokcsomóban áttétet (9%-os fals negatív arány).

A részletes feldolgozás alapján, úgy tűnik, hogy 4, kb. 20 mikron távolságra lévő hematoxilin eozin festett metszet és egy immunhisztokémiai festés elegendő az áttétek jelentős részének (ezen tanulmányban 100%-ának) kimutatására. A fentiek alapján a szerzők, úgy vélik, hogy az intraoperatív nyirokút-térképezés alapján azonosított nyirokcsomók azok, amelyek a legnagyobb valószínűséggel tartalmaznak áttéteket. Ugyanakkor azt is elismerik, hogy vannak olyan tumorok is, ahol nincs értelme az őrszem nyirokcsomók azonosításának, például nyilvánvaló távoli vagy regionális áttétek esetén. Lényeges még azt is kiemelni, hogy a műtét menetét a kékre jelölődő nyirokcsomók áttétes vagy áttétmentes volta alapján sohasem módosították és nem is javasolják ezt megtenni; azaz, a sebészi radikalitást az így azonosítható nyirokcsomók patológiai lelete nem befolyásolja, pusztán a stádium helyesebb meghatározására alkalmas a módszer.

[Ref.: Izotóp (^{99m}Tc)-jelölt kolloid alkalmazása esetén meglepő nyirokdrenázsra colorectalis carcinomák esetén is gyakran lehet példát találni és ez olykor a műtét kiterjesztését teheti indokolttá!]

Cserni Gábor dr.

Emlőrák gyomoráttéteinek klinikai megjelenése, endoszkópos jellemzői és kezelése. Taal, B. G. és mtsai (Netherlands Cancer Institute, Amsterdam): Cancer, 2000, *89*, 2214.

1977–1997 között 7768 lokoregionális és 8215 távoli áttétes emlőrákos beteget észleltek a fenti intézményben. Ugyanezen periódus alatt mintegy 16 000 felső gastrointestinalis endoszkópos vizsgálatot végeztek. Ez idő alatt 51 esetben azonosították a gyomorba áttétet képező emlőrákot.

Ezeknél a betegeknél leggyakrabban (22 eset, 43%) csontrendszerben jelentkezett először a távoli áttét, de gyakoriságban ezt a gyomorban észlelt első távoli metasztázis-manifesztáció követte (14 eset, 27%). Bár az emlőrákos betegeknek csak 8%-ában állt fenn invazív lobularis carcinoma, az 51 gyomoráttétes emlőrák közül 36 (71%) felelt meg ennek a típusnak, míg 10 invazív ductuscarcinoma és 5 egyéb típusú emlőrák volt. Szteroidhormon-receptor-pozitivitás 40%-ban mutatkozott. A gyomoráttétet 41 esetben szövettan is megerősítette, míg 10 esetben csak az endoszkópos kép alapján, negatív szövettani lelet ellenére minősítették az észlelt laesiókat áttétnek.

A klinikai tünetek aspecifikusak voltak: anorexia (71%), epigastrialis fájdalom (53%), hányás (41%). Ezenkívül gyomorvérzés 6 betegnél (12%) jelentkezett.

Endoszkópia során diffúz infiltrációt 57%-ban, külső kompressziót 25%-ban és lokális elváltozást (fekély, erosiok, polypoid laesio) 18%-ban találtak.

A gyomoráttét diagnózisától számított medián túlélés 10 hónap volt, míg a kétéves túlélés aránya 23%-nak bizonyult. Egyes betegeknél kemoterápiával vagy endokrin terápiával megfelelő palliációt sikerült elérni, a 37 kezelt beteg 46%-ában valamilyen fokú regresszió mutatkozott.

Cserni Gábor dr.

A pajzsmirigy follicularis laesiója. DeMay, R. M. (University of Chicago Medical Center, Chicago, USA): Am. J. Clin. Pathol., 2000, *114*, 681.

Az aspirációs citológiai vizsgálatok (FNAC) elterjedése jelentős változásokat eredményezett a pajzsmirigy-betegségek megítélésében és ez a pajzsmirigyműtétek számának csökkenését

eredményezte jelentős költségcsökkenések mellett. Ennek ellenére még mindig sok pajzsmirigy-beteget feleslegesen műtenek meg, mert a follicularis laesio FNAC diagnózisa magában foglalhatja a follicularis carcinomát is.

Follicularis laesio alatt a szerző jelen közleményében a follicularis adenomát, a follicularis carcinomát és a golyva göbét érti, kizárja a jellegzetes citológiai képpel bíró follicularis variánsú papillaris carcinomát, illetve a Hürthle-sejtes tumorokat. Ezeket a follicularis laesiókat tradícionálisan nehéz elkülöníteni egymástól és ezért a rák lehetősége miatt, a diagnosztikus nehézséget általában a laesio műtéti eltávolításával ellensúlyozzák.

De milyen gyakori is a follicularis carcinoma, amelynek lehetősége miatt ezeket a műtéteket végzik? Az irodalom 5–20%-os gyakoriságról beszél, de a szerző tapasztalatai és néhány frissebb közlemény ennek ellentmondanak. A follicularis carcinoma jódhiánnyal összefüggést mutató daganat és a jódhiány a só jódozásával egyre ritkább lesz, ennek következtében a follicularis carcinoma gyakorisága is csökken. A follicularis carcinomának diagnosztizált esetek egy része is a papillaris rák follicularis variánsának felel meg. (Maga a follicularis adenoma is vélhetően szövettanilag túl gyakran kerül kórismézésre és a multinodularis golyva egy-egy domináns vagy pseudoencapsulált göbére is rásütik ezt a diagnózist.) A follicularis carcinoma gyakoriságára jellemző adat, hogy a szerző intézményében 5 év alatt (1994–1998) 693 pajzsmirigy szövettani anyagból 197 bizonyult malignusnak, ezek közül 2 (1%) volt follicularis carcinoma – FNAC egyikből sem történt.

FNAC során a follicularis laesio kolloid nodulus, cellularis nodulus vagy follicularis neoplasia kategóriákba sorolható a kolloid mennyisége és a sejtdússág alapján. Az első ezek közül benignus diagnózis és önmagában nem képez műtéti indikációt. Az utóbbi kettő esetében gyakran kerül műtőasztalra a beteg a rák lehetősége miatt; ezt az irodalom ilyen FNAC-vélemény esetén 20–25% körülinek tartja (minimum 10%, maximum 60%), ami ismét túlbecslése lehet a valós kockázatnak. A chicagói egyetem fenti intézményében 5 év alatt 1155 pajzsmirigy FNAC mintát értékeltek, ezek közül 733 follicularis laesio volt, 138 beteg pedig műtétre is került. Bár 22 follicularis adenoma, 8 (köztük 6 incidentalis) papillaris carcinoma és 2 follicularis variánsú papillaris rák is eltávolításra került, follicularis carcinoma nem volt az esetek között. A kolloid nodulusok 10%-a, a cellularis nodulusok 19%-a és a follicularis neoplasia FNAC kategóriájú laesiók 37%-a bizonyult valódi neoplasiának. Az intézményben a cellularis nodulus és a follicularis neoplasia kategóriák „kockázatos" citológiai leletet jelentenek és ezért a betegeket műtét felé szokás orientálni, de az adatsort megvizsgálva, az derül ki, hogy 3 okkult laesiót nem számolva, 1%-ban sikerül csak valódi rákot azonosítani ezekben az esetekben is. A malignitást figyelembevéve, a kockázatosnak minősített diagnosztikus kategóriák hamis pozitivitása rendkívül magas; az incidentalis rákokat is beleértve 95%. A diagnosztikus vizsgálatok prediktív értékét a kórismézendő betegség gyakorisága lényegesen befolyásolja, ezért nem meglepő, hogy a ritka follicularis carcinomára a follicularis laesio diagnózis, még magas cellularitás esetén is nagyon alacsony prediktív értékű – az idézett sorozatban 0%-os.

A FNAC, korlátai ellenére is, nagyon hasznos diagnosztikus eljárás a pajzsmirigy vizsgálatában, s talán a legjobb konzervatív vizsgálati eljárás. A négy gyakori pajzsmirigyrák közül három (papillaris, medullaris, anaplasticus) felismerésére messzemenően alkalmas, míg a negyedik diagnosztikus problémát jelent. Ugyanakkor a follicularis laesiók jelentős többsége benignus (golyva, thyreoiditis, adenoma). Ezért az atípusos vagy a tisztán malignus eseteket kizárva, a cellularis nodulus vagy follicularis neoplasia esetén is csak 2% körüli (de nem 0!) a nem okkult malignus daganatok kockázata. Ezt a betegek tudomására kell hozni, hogy eldönthessék, hogy inkább klinikai követést vagy azonnali sebészeti kezelést választanának, annak minden kockázatával.

Cserni Gábor dr.

Tüdőgyógyászat

A felnőttkori Pneumocystis cariniipneumonia (PCP) kezelése és prognózisa 1985–1995. Mansharamani, N. G. és mtsai (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Palmer Building, Room 108, Beth Israel Deaconess Medical Center, One Deaconess Rd. Boston, MA 02215, USA): Chest, 2000, *118*, 704–711.

A HIV-epidémia kezdetén a fertőzöttek 75%-ában fordult elő PCP, amelynek mortalitása igen magas volt. Azóta lehetőség nyílt a HIV-fertőzötteken a PCP rizikójának meghatározására (CD4+ lymphocytaszám), profilaktikus terápia alkalmazására, a kórokozó jobb kórismézésére, új kezelési protokollok kialakítására (antimikrobás + antiretrovirális szerek + szteroid) és javultak az intenzív ellátás lehetőségei is. Mindezek következményeként a HIV-fertőzöttek PCP-morbiditása csökkent, a mortalitás javult. Ezzel egyidejűleg azonban a nem HIV-fertőzöttek PCP-morbiditása nőtt és ebben a csoportban a mortalitás > 50%. A nem HIV-fertőzés miatt csökkent védekező képességű populációban még nem határozták meg a rizikócsoportokat.

A szerzők 11 év anyagából 638 hisztológiailag igazolt PCP-s epizód (605 HIV-pozitív, 33 egyéb ok miatt immunszupprimált) dokumentációját tanulmányozták retrospektíven.

A *HIV-pozitív* csoportban a legtöbb megbetegedést 1987-ben regisztrálták, azóta a megbetegedések száma fokozatosan csökkent és a hospitalizációt igénylők aránya is kisebbedett (91,6%-ról 51,6%-ra). Mérsékelten emelkedett az intenzív ellátásra és a gépi lélegeztetésre szorulók aránya. Az összmortalitás 11,7%-ról 6,6%-ra csökkent, de az intubáltak mortalitása változatlanul 50% felett volt.

A *nem HIV*-fertőzéssel kapcsolatos megbetegedések 97%-át 1987 után észlelték, csaknem valamennyien intenzív ellátást igényeltek és kétharmadukat intubálni kellett. Az összmortalitás 39, az intubáltak mortalitása 59% volt.

Megállapítják, hogy amíg a HIV-fertőzöttek PCP-jának prognózisa folyamatosan javul, addig az egyéb immunoszuppresszióval összefüggő megbetegedések száma nő. Az intenzív ellátásra és gépi lélegeztetésre szorulók mortalitása vél mindkét csoportban magas. Úgy vélik, hogy a PCP – és ezen belül a légzési elégtelenségre veszélyeztetettek – rizikócsoportok pontosításával lehetne a PCP prognózisát tovább javítani.

Károlyi Alice dr.

Idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF). A diagnózis és a kezelés gyakorlati megközelítése. Michaelson, J. E. és mtsai (Atlanta VA Medical Center, Pulmonary Section, Rm 12C191, 1670 Clairmont Rd. Decatur, GA 30033, USA): Chest, 2000, *118*, 788–794.

Az IFP állandóan változó pulmonalis entitás, mivel a betegség több aspektusa (patogenezis, diagnózis, kezelés) ellentmondásos. A szerzők az ellentmondásokkal kapcsolatos irodalmi adatokat tekintik át, mivel a betegség incidenciája, prevalenciája és mortalitása folyamatosan nő.

Az IPF meghatározása. A hagyományos definíció alapján az IPF nem különíthető el más intersticiális tüdőbetegségektől (azbesztózis, kollagén vascularis megbetegedések, krónikus hiperszenzitív pneumonitis stb.), amelyek patogenezise, lefolyása és kezelése jobban ismert. Újabban a morfológiai jellemzők alapján az IPF 4 nagy csoportját különítik el: idiopathiás intersticiális pneumonia (UIP), desquamativ intersticiális pneumonitis (DIP), akut intersticiális pneumonitis (AIP), nem specifikus intersticiális pneumonitis (NSIP). Ezek a szövettani formák magyarázzák a betegség eltérő klinikai és radiológiai megjelenését.

Szükséges-e IPF gyanúja esetén mindig szövettani diagnózishoz jutni? Ez nehezen megválaszolható kérdés. Röviden összefoglalva: a vizsgálat nem minden esetben kötelező, de lehetőleg szövettani megerősítésre kell törekedni. Mérlegelni kell a diagnosztikus és prognosztikus lehetőségeket (életkor, várható szövődmények és kilátások, sebészi és patológiai feltételek, terápiás lehetőségek, életminőség).

A hisztológiai vizsgálómódszerek kvantitatív és szemikvantitatív formáját alkalmazzák, de a két módszer összehasonlítása még nem történt meg. Pontrendszer alapján határozzák meg a fibrosis és a sejtes elemek arányát, a desquamatio és a kötőszövet előfordulását. A terápiára bekövetkező válasz jobb, a túlélés hosszabb azokban az esetekben, amelyekben kevesebb a fibrosis és több a sejtes elem.

Szövettani vizsgálathoz megfelelő mennyiségű anyagot nem lehet transbronchialis biopsziával nyerni, ezért thoracoscopiás vagy thoracotomiás anyagvétel szükséges. A műtéti anyagvételt számos egyéb, kevésbé invazív módszerrel próbálták – sajnos sikertelenül – helyettesíteni. Újabban a high-resolution CT (HRCT) látszik olyan lehetőségnek, amellyel a sebészi biopsziára szorulók körét pontosabban meg lehet határozni.

Mi a HRCT szerepe? A HRCT természetesen nem specifikus vizsgálat, de a fibrosis és a sejtes elemekre jellemző kép alapján következtetni lehet arra, hogy érdemes-e tüdőbiopsziát végezni. Ha a celluláris elemek dominálnak, illetve a fibrosis aránya 25%-nál kevesebb, a biopsziás anyag szövettani eredménye alapján a beteg kilátásait javító kezelés beállítására lehet remény.

Kell-e valamennyi bizonyított, vagy IPF-re gyanús beteget kortikoszteroiddal kezelni? Az újabb, precíz szövettani diagnózis alapján osztályozott betegcsoportok kortikoszteroid kezelésének értékelése szerint úgy látszik, hogy az IPF csoportból a UIP nem reagál a terápiára, a többi forma azonban igen. Ezt az észlelést azonban még prospektív, randomizált, placebokontrollos vizsgálatnak is meg kell erősíteni. A szerzők, úgy vélik, hogy a hosszú, nagydózisú (> 3 hónap és > 10 mg/nap) szteroidkezelést – az esetleges mellékhatások miatt – csak akkor helyes alkalmazni, ha a szövettani lelet az IPF várhatóan reagáló formájának fennállását valószínűsíti. A nem reagáló esetekben tüdőtranszplantáció végzésének lehetőségét kell mérlegelni.

Károlyi Alice dr.

Az inspiratorikus kapacitás jelzi a terhelhetőséget COPD-ben. Diaz, O. és mtsai (Pontifiia Univ. Católica de Chile és McGill Univ., Montreal): Eur. Respir. J., 2000, *16,* 269.

A FEV_1 sokkal kevésbé jelzi a terhelhetőséget a krónikus obstruktív tüdőbetegeken, mint a dinamikus hiperinflatáltságra utaló inspiratorikus kapacitás (IC). A kilégzés akadályozottsága (FL) a tüdő felfújtsága felé tolja el a légzést, de mi a helyzet a kilégzésben nem akadályozott COPD-betegeken?

Az 55 betegen a Negative Expiratory Pressure technikával (Eur. Respir. J., 1995, *8,* 306–313., J. Appl. Physiol., 1997, *82,* 723–731.) mérték a kilégzési akadályt. Akiknél nem volt ilyen akadály, normális volt az IC, míg az FL többnyire kisebb IC-vel járt együtt. A percenként 5–10 Wattal emelkedő kerékpárterhelés során elért legnagyobb oxigénfelvétel és Watt, nagyon szorosan korrelált az IC-vel és a FEV_1/FVC-aránnyal. Az alcsoportokban elvégzett lépcsős regressziós elemzés azt igazolja, hogy a kilégzési akadállyal bíró betegeken az IC, a nem obstruktív betegeken a FEV_1/FVC (Tiffeneau-index) a terhelhetőség fő előrejelzője.

Apor Péter dr.

Cardiorespiratoricus teljesítmény és az izom nagysága cystás fibrosisban. Moser, C. és mtsai (Univ. Calif. Irvine és Long Beach Memorial Med. Ctr.): Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2000, *162,* 1823.

A CF-esek aerob teljesítőképessége kisebb, az edzés ezen és az életkilátásokon jelentősen javít. Nyilvánvaló a tápláltság és a légzőrendszer szerepe a kisebb teljesítményben. Hogyan függ össze az izomfunkció és az oxigénfelhasználás a CF-es betegeken?

A munkacsoport (Dan. M. Cooper) vezette be az izomkeresztmetszetre vonatkoztatott oxigénfelhasználás mérését. A 22, 6–18 éves CF-es betegen és az 54 egészséges kontrollszemélyen NMR-rel 2 cm-es szeletekben mérték a combizom keresztmetszetét és a combközépen talált értéket vették számításba. Ez jól korrelál az izomtömeggel. A rámpa-típusú, percenként 10 Wattal emelt kerékpárterhelés során légvétről légvétre analízissel történt a spiroergometriás tesztelés.

A CF-esek testtömegindexe átlagban 16,2, a kontrolloké 17,9 kg/m^2 volt, az ideális súly 99%-át érték el a betegek (a légzésfunkciós adataikat nem közli a cikk), tehát jó állapotban lévők voltak.

Az elért legnagyobb oxigénfogyasztás 956 ml, a kontrollokon 1473 ml/perc volt, de a terhelés minden szintjén kevesebb oxigént használtak fel ugyanazon Watt-terhelés teljesítésére a betegek, mint az egészségesek Ez vagy jobb aerob hatásfokra utal, vagy nagyobb anaerob igénybevételre. (Ez utóbbira utaló paramétert nem vizsgáltak.) A fül-oximetriával mért szaturáció 97% körüli értéken maradt a terhelés során mindkét csoportban.

A vizsgált CF-esek izomkeresztmetszete nem volt kisebb, mint a kontrolloké, de a keresztmetszetre vonatkoztatott oxigénfelvételük minden terhelési szinten alacsonyabb volt, mintegy 30%-kal. Az adott terhelésnövekedésre kevésbé nőtt az oxigénfelvétel a CF-es betegek terhelése során a kontrollcsoporthoz képest.

A pulzus meredekebben nőtt a CF-esek terhelése során, mint az oxigénfelvétel, ez a verővolumen érintettségére utal. Másik rendellenesség az, hogy a szén-dioxid kiürítése nagyobb percventilációt igényel, mint a normálokon – ez várható a tüdő betegsége (a nagyobb holttér) és esetleg a kemoreceptorok érzékenységi pontjának eltolódása miatt *[Ref.: De az edzetlen személyeken is észlelhető jelenség.].*

Adatok jelentek meg arról, hogy a terhelés során az oxigénfelvétel kinetikája lassabb, mint az egészségeseké. *[Ref.: Ez a szívbetegre is jellemző]*, hogy ebben az izomzat a ludas, azt P-mágneses rezonancia spektroszkópiával is igazolták, amely lassúbb ATP turnovert bizonyított. A tápláltság és a gyulladásos mediátorok a gyanúsítottak a mechanizmus magyarázatában.

A szerzők szerint az izomzatban keresendő a csökkent oxigén-felhasználási képesség/lehetőség magyarázata, de a mechanizmus ismeretlen.

[Ref.: Még a 80-as évek végén hét, súlyos CF-es fiatalon a combizomzatból tűbiopsziával nyert mintában a glikolitikus enzimaktivitások igen magas voltát mértük. E fiatalok a terhelés során extrém hypoxaemiát és hypercapniát voltak képesek elviselni.]

Apor Péter dr.

A mellkasröntgen-felvételen látható kis gócok. Megbecsülhető a méret alapján a kalcifikáció? Ketai, L. és mtsai (Department of Radiology, University of New Mexico Health Science Center, 915 Camino de Salud, Albuquerque NM 87131, USA): Chest, 2000, *118*, 610–614.

Az 1 cm-nél kisebb átmérőjű primer és metasztatikus malignomák a hagyományos mellkasfelvételen csak ritkán láthatók, míg az ugyanilyen nagyságú meszet tartalmazó gócok általában felfedezhetők.

A szerzők a gócátmérő, a mésztartalom és a hagyományos mellkasfelvételen való felfedezhetőségét vizsgálták, oly módon, hogy 185 beteg 236 CT-vel felismert 1 cm-nél kisebb átmérőjű gócát és a hagyományos röntgenfelvételt hasonlították össze retrospektíve.

Azt találták, hogy a CT-vel ábrázolt 7 mm-nél kisebb átmérőjű gócok fele a hagyományos röntgenfelvételen nem volt látható és a CT-n látható elváltozások csupán 7%-a tartalmazott meszet. A mellkasfelvételen is felismerhető gócokban szignifikánsan gyakrabban (60%) lehet meszet kimutatni.

A vizsgálat második szakaszában, azokat a felvételeket, amelyeken az első leolvasó kis gócot talált (42), a CT-képet nem ismerő kollegáknak is megmutatták. Ennél, a „második" leolvasásnál a meszet is tartalmazó gócok 91, míg a meszet nem tartalmazók 33%-át ismerték fel, valamint további 40 olyan gócot találtak, amelyek a CT-n nem voltak láthatók (fals pozitív). Ez utóbbi észlelés oka az volt, hogy ebben a retrospektív vizsgálatban a CT-szeletek vastagsága különböző (8–10 mm) volt. A kis, centrálisan meszes gócok felismerésének aránya akkor optimális, ha a CT-szeletek vastagsága a gócok átmérőjének a fele (a jelen esetben 3–4 mm). Nem vizsgálták, hogy a digitális technika javítja-e a kis gócok felfedezhetőségét, ezt a vizsgálatot ugyanis az irodalom a hagyományos mellkasfelvételnél szenzitívebbnek véleményezi.

A szerzők a retrospektív vizsgálat eredményei alapján, úgy vélik, hogy 7 mm-nél kisebb gócok észlelése esetén az előzménnyel való összehasonlítás, illetve a röntgenvizsgálattal való követés ajánlható. Vékony szeletű CT készítése, csak akkor indokolt, ha a malignitásra komoly gyanú van. További vizsgálatoknak kell meghatározniuk azokat a magas rizikójú csoportokat (dohányzás, helyi endémiás gombás fertőzések stb.), amelyekben 7 mm-nél kisebb gócok észlelése esetén CT készítése indokolt.

Károlyi Alice dr.

A szelektív béta-1 blokkoló nebivolol és a celiprolol egyszeri adagja azonos mértékű légzésfunkció-romlást okoz asztmásokon. Cazzola, M. és mtsai (Ospedale A. Cardarelli, Nápoly): Chest, 2000, *118*, 1322.

A hypertoniás, angina pectorisban, ritmuszavarban szenvedő asztmások kezelésében indokolt lenne béta-blokkolót is használni, ha azok hörgőszűkítő hatása ezt nem tenné nehézzé. A béta-1 antagonista és enyhe béta-2 agonista hatású szerek kínálkoznak enyhíteni a problémát.

A celiprolol béta-1-szelektív adrenerg blokkoló, perifériás béta-2 serkentő és alfa-2 gátló és részben agonista, a várakozások szerint tágítja a hörgők simaizmait.

Az akut vizsgálatban 12, enyhe asztmás személy vett részt, akik egyszeri 5 mg nebivololt vagy 200 mg celiprololt, illetve placebót vettek be. A gyógyszer után megismételték a 20 percenként 100-tól 400 μg-ig növekvő mennyiségű albuterol beszívása után elvégzett spirometriás méréseket (bronchodilátor-teszt).

Mindkét szer – a placebo nem – azonos mértékben (3–4 dl-nyit) csökkentette a FEV_1 értékét. Az albuterol hörgőtágító hatása a vizsgált szerek után kisebb mértékű volt, mint a szerek nélküli állapotban. A vérnyomás és a pulzusszám mindkét szernél azonos mértékben változott (20, illetve 10 Hgmm körüli csökkenés a szisztolés és a diasztolés értékben, 12–15 ütés-/perc a pulzusban).

Ezek a béta-blokkoló szerek sem mentesek az asztmát rontó mellékhatástól.

Apor Péter dr.

Terhelésre bekövetkező tejsavszint-emelkedés krónikus obstruktív tüdőbetegeken. Engelen, M. és mtsai (Univ. Hosp. of Maastricht): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, *162*, 1697.

Ismert, hogy a COPD-esek egy részén már egész alacsony terhelésintenzitás kiváltja a tejsavszint jelentős emelkedését. Összefügg-e ez a jelenség az izomban rendelkezésre álló szubsztrát-mennyiséggel?

Huszonhét COPD-s beteg, 7 fizikailag aktív, egészséges személy és 12 inaktív, egészséges személy növekvő kerékpárterhelése alatt mérték a vénás vér tejsav-, glutamin-, alanin-, piroszőlősav-szintjének változását, ismételt perkután tűbiopsziával a combizomban a glutamin, az alanin, a laktát, a piruvát és a glikogén koncentrációját. A tejsavküszöböt a tejsav és az oxigénfelvétel log-log transzformációjával nyert értékeken átvezetett egyenessel jellemezték, Beaver szerint. A végkilégzésben végzett öt nagyfeloldású CT-scan-en ítélték meg, hogy észlelhető-e makroszkópos emphysema.

A laktátküszöböt az emphysemát mutató COPD-sek 0,56 l/min-s oxigénfelvételnél érték el, a nem emphysemásokon ez 0,75, az inaktív egészségeseken 0,94, az aktív egészségeseken 1,49 liternél volt. A COPD-sek izmában magasabb volt a tejsav, valamint a piroszőlősav és alacsonyabb a glutaminszintje a nyugalomban és a terhelés csúcsán is. A tejsavküszöb és a glutaminszint korrelált az emphysema mértékével és a diffúziós kapacitás csökkent voltával.

Az adatok, arra utalnak, hogy a betegek csökkent fizikai aktivitása következtében alacsony izom-glutamintartalom számottevő szerepet játszik az artériás hypoxaemia és a csökkent diffúziós kapacitás mellett a betegek csökkent terhelhetőségében.

A glutaminnak a szabad aminosavak között abban van jelentősége, hogy a piroszőlősav alaninná alakulását teszi lehetővé, tejsav helyett, másrészt indukálja a citrátköri trikarbonsavak keletkezését. A hypoxaemiás, hipoperfundált állapotok a váz- és a szívizomban is csökkent glutaminszinttel járnak együtt.

Apor Péter dr.

A tibialis anterior izom anyagcseremutatói súlyos, prednizolont szedő COPD-s betegeken. Pouw, E. M. és mtsai (Maastricht University): Eur. Respir. J., 2000, *16*, 247.

A csökkent terheléstűrésért és dyspnoéért részben az izomgyengeség tehető felelőssé. Az izomtömeg kisebb lehet rosszabb táplálkozás, fizikai inaktivitás és szteroid tartós szedése miatt is. Észlelhető-e izomelváltozás a tibialis anteriorból conchotommal nyert biopsziás mintában a szteroidot nem szedő, az átlag 7,8 mg/nap adagban 4,8 éve szteroidot szedő krónikus obstruktív tüdőbetegeken, szemben az egészséges, kontrollszemélyekkel szemben?

A válasz röviden: nem.

A 26 mg-os izomdarabkában folyadékkromatográfiával az ATP-AMP stb., fluorometriával a kreatinfoszfát és kreatin, oxidatív enzimként a citrát-szintetáz és a hidroxiacetil CoA-dehidrogenáz, glikolitikus enzimként a hexokináz és a tejsavdehidrogenáz aktivitása került mérésre. Hisztokémiai analízis is történt. A légzésfunkciós mutatók között a diffúziós kapacitás, a maximális ki- és belégző nyomás, valamint a pletizmográfiás mérés is szerepelt, a zsírmentes testtömeget deutérium hígítással határozták meg. Nem történt viszont izomfunkció-mérés és a teljesítőképesség definiálása.

Nem volt jelentős kapcsolat a szubsztrátszintek és az enzimaktivitások között.

Az izomanyagcsere-jellemzők nem különböztek az egészséges kontrollokétól és a tartósan szteroidot szedő betegek izma sem különbözött jelentősen. Egyetlen tekintetben különböztek a szteroidot nem szedők a többiektől: az inozin-monofoszfát szintjük volt magasabb, ez talán az ATP-szintézis egyensúlyi zavarára utal. Az asztmások izmában gyakrabban láttak centrális sejtmagot és myopathiára utaló egyéb eltérést.

Az eddig ismert adatok a combizom vastus lateralisára vonatkozó myopathiás jeleket írtak le a COPD-s betegeken. A tibialis, kevésbé súlyt hordó izom, a fizikai inaktivitást kevésbé tükrözi, mint a delta, vagy a combizom s ez is befolyásolhatja a kapott eredményeket.

[Ref.: Irigységgel olvastam a széles metodikai kelléktárat.]

Apor Péter dr.

Urológia

Hypertensio: A vesesejtrák ritka megnyilvánulása. Moein, M. R. és mtsa (Department of Urology, Rahnemoon Hospital, Shahid Sadooghi Medical University, Yazd, Iran): J. Urol., 2000, *164*, 2019.

Az 56 éves férfinak egy hónapja fájt a feje és orrvérzésről panaszkodott. A 215/120 Hgmm-es vérnyomását atenolollal kezelték. Két hónap után állapota nem javult. A kardiológián a has jobb oldalában masszát találtak, majd a szerzőkhöz küldték.

A betegnek nem fájt a dereka, vizelési panasza nem volt. Az étvágya jó volt, nem fogyott, nem izzadt. Atenolol és captopril ellenére a vérnyomása 180/100 Hgmm volt. A jobb bordaív alatt 10 × 4 cm tömött, nem érzékeny masszát tapintottak.

Az ESR 35 mm/h. Negatív lett a vizeletanalízis és -tenyésztés, a vér ureanitrogén, kreatinin, AP, a 24 órás vanillilmandulasav, a perifériás plazmareninaktivitás. A kiválasztásos urográfia a jobb vesében masszát jelzett, amely nyomta a jobb pelvicalicealis rendszert. A CT a máj és a jobb vese között vesesejtrákot sejtető szolid tumort mutatott, közepén hypodens résszel.

Jobb radikális nephrectomiát végeztek. Zavartalan műtéti szakasz után az antihypertensiv szereket elhagyták. A vérnyomás stabilizálódott és a beteg az 5. nap hazamehetett. A szövettan granuláris típusú vesesejtrákot igazolt.

A vesesejtrák a felnőtt rák esetek 3%-ában fordul elő és változatos tüneteket okoz. Nyomja a környezetét. A daganatsejtek hormonszerű anyagot is kiválaszthatnak. Ez a paraneoplasztikus hatás hypertensio képében is jelentkezhet, amely 14–35%-ban szerepel, és a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása váltja ki. Betegüknél a magas vérnyomás volt az egyetlen tünet, ami igen ritka.

A hypertensiót is be kell vonni a vesesejtrák differenciáldiagnosztikájába.

Kollár Lajos dr.

Virtuális realitás

Virtuális kongresszusok és az első virtuális kardiológiai kongresszus (1999. október 1.–2000. március 30.) előkészítése. Lecueder, S. és Manyari, D. E. (Jose Ellauri 768 ap. 301, 11300 Montevideo, Uruguay): JAMA, 2000, *7*, 21–27.

[Ref.: A korszerű orvostudományban a „virtuális" kifejezést több értelemben használják. A „virtuális realitáson" alapulnak a korszerű sebészeti szimulátorok. Különféle képalkotó eljárásokkal nyert kétdimenziós képekből komputerrel megalkothatók különféle szervek háromdimenziós „virtuális" modellje, amelyek alapján például „virtuális" endoszkópia végezhető. Végezetül „virtuálisnak" nevezik azokat a kongresszusokat, amelyek helye az internet vagy valamilyen más telekommunikációs eszközzel, például videokonferencia révén valósulnak meg. Az alábbiakban referálásra kerülő cikk az időközben már lezajlott első virtuális kardiológia kongresszus előkészítését írja le. A cikk és a referátum utal egy, immáron már hagyományokkal rendelkező virtuális kongresszusra, az INABIS-ra, amelynek szervezői között örömmel fedeztem fel honfitársunkat, Németh János dr.-t, a budapesti szemklinikáról.]

Minden orvosnak érdeke, hogy szakmájában folyamatosan továbbképezze magát. Ennek egyik eszköze a nyomtatott tudásanyag (könyvek, szakmai folyóiratok), míg másik eszköze a kongresszusokon való részvétel. A technológiai fejlődés hozta magával azt, hogy a hagyományos kongresszusokon kívül megjelentek a virtuális kongresszusok is. Ma még sokan vannak, akik azt gondolják, hogy a telekommunikációs eszközökkel megvalósuló virtuális kongresszusok idővel kiszorítják a hagyományos kongresszusokat, amit sokan sajnálnának, hiszen akkor nem lenne lehetőség távoli, szép városokba utazni, személyes barátságokat kötni és a tudományos eredményeket alkalmasint egy bár pultjánál koktélivás közben megbeszélni. Másfelől azonban az is igaz, hogy a virtuális kongresszusokon lakásunk szobájából is részt vehetünk, nem maradunk le egyetlen előadásról sem, valamint az előadásokat tetszőleges időben és idő alatt tekinthetjük át. A virtuális kongresszusok attól virtuálisak, hogy valamilyen telekommunikációs eszközzel, az esetek többségében az interneten keresztül valósulnak meg (cyber session).

A szerzők kutatást végeztek az interneten, hogy a korábbi virtuális kongresszusokról adatokat gyűjtsenek. Ennek során kiderült, hogy az első ilyen típusú kongresszust 1994-ben tartották (First Internet World Congress for Biomedical Sciences, INABIS), amit azután gyors egymásutánban továbbiak követtek (The Virtual Congress of Pathology, The Fourth Oncological Reunion, The First Ibero-American Virtual Neurology Congress). Az első kardiológiai virtuális kongresszus (First Virtual Congress of Cardiology, FVCC) kigondolói argentín orvosok voltak, akik a szervezés megindításakor, 1998 októberében, a világ minden részéről 60 további orvost vontak be az előkészítő munkálatokba.

Először is web-oldalakat, levelezőlistákat és IRC-csatornákat nyitottak az interneten. Az FVCC 1999 októberében indult és 2000. március 30-ig tartott. A programhoz tartoztak előadások, kerekasztal-megbeszélések, szimpóziumok, kurzusok és eredeti cikkek megjelenítése. 1999 júniusáig 79 országból 3433-an jelezték a részvételi szándékukat. Az irányító csapatnak 45, a tudományos csapatnak 66 tagja volt. A résztvevők és támogatók között 54 nemzeti és nemzetközi orvosi társaság, 16 alapítvány és 13 orvosi egyetem volt. A szervezők összesen 6000 résztvevővel számoltak. A résztvevők között orvosok, egyetemisták, mérnökök és komputeres szakemberek egyaránt voltak. Az absztraktok beküldésének határideje 1999. július 31-én zárult le. Összesen 515 kivonatot küldtek be, amiből 407-et fogadtak el. A hozzászólásokat elektromos postával (E-mail), levelező-listákon és chat-room segítségével lehetett továbbítani. A részvételért ugyan nem kellett semmiféle regisztrációs díjat fizetni, de a távlati tervek között szerepel, hogy a jövőben erre már sort fognak keríteni. A résztvevőkkel szembeni egyetlen technikai elvárás, hogy rendelkezzenek internetes hozzáféréssel. A tudományos program internetes címe a következő volt: http://www.fac.com.ar/virtual/index.htm.

A cikk a továbbiakban leírja a virtuális kongresszusok előnyeit és hátrányait. Végezetül megállapítja, hogy a virtuális kongresszusok nem fogják soha kiszorítani a hagyományos kongresszusokat és az emberi kapcsolatoknak egy új formáját jelentik.

Dervaderics János dr.

Virtuális realitás a radiológiában. Peitgen, H. O. és Preim, B. (MeVis, Centrum für Medizinische Diagnosesysteme und Visualisierung, Universitaetsalle 29, D-28359 Bremen, Németország, E-mail: peitgen@mevis.de): Radiologie, 2000, *40,* 203–210.

A virtuális realitás (VR) fogalmát a komputergrafikusok alkották meg. A csak komputeren belül létező VR világában a valós világ egy részét képezik le a legnagyobb lehetséges valósághűséggel. A VR-alkalmazások célja, hogy a virtuális világban ugyanúgy lehetséges legyen a tájékozódás, a mozgás és az interakciók, mint a valós világban. A VR világába különféle segédeszközökkel lehetséges a „belemerülés" (immerzió). Ezek közé tartoznak a sisakba beépített és 3D-s látást lehetővé tevő képernyők, a hangszórók, valamint a virtuális világ tárgyainak „megragadását" biztosító adatkesztyűk, amelyek kábelek segítségével állnak kapcsolatban egy számítógéppel.

A VR-alkalmazások jelentősége abban áll, hogy a geometriai modellezésen kívül, lehetővé teszi a funkcionális modellezést is, azaz a manipulációkat és a mennyiségi elemzést. A VR-alkalmazások kezdetben nem orvosi célúak voltak. Ezek közé tartozik az épületek, gépjárművek, repülőgépek és gyárak tervezése, amelyek a VR segítségével mintegy bejárhatók és ennek során részleteik módosíthatók. A VR-t alkalmazzák a nem orvosi célú oktatásban is, így például a pilóták oktatásában. A VR-alkalmazásokhoz szükséges komputeres eszközöknek igen nagy teljesítményűeknek kell lenniük, ezért rendkívül költségesek.

A matematika és a fizika területén a komputerek alkalmazásának kezdetben komoly ellenfeleik voltak. Ma azonban mindez már a múlté. A matematika területén belül időközben megszületett a „Scientific Computing", amely olyan témák matematikai megoldásaival foglalkozik, amelyek komputerek alkalmazása nélkül megoldathatatlanok lennének (például computational fluid dynamics). A fizika területén belül pedig megszületett a komputeres fizika, amely például olyan rendkívül komplex és rendkívül sok számítást igénylő témákkal foglalkozik, mint a klímakutatás.

Manapság a radiológusok ugyanolyan dilemma előtt állnak, mint a matematikusok és fizikusok hajdanán. A legnagyobb kihívást a komputermodellekre alapozott diagnózis megbízhatósága jelenti. Tény azonban, hogy az ehhez hasonló kétségeket más tudományterületeken már áthidalták és ez reménnyel töltheti el a radiológusokat is. A radiológiában a modellképzés képalkotó eljárásokon alapul és ennek során nincs lehetőség a részletek változtatására, mint ahogy ez például egy autótervezés során alapkövetelmény. A radiológiai képfeldolgozás során az összetartozó képleteket azonosítani és elemezni kell, majd a sok-sok kétdimenziós képből meg lehet alkotni egy háromdimenziós modellt. A diagnózis létrehozását támogató VR-technikák tehát különböznek a modellképzést illetően a VR más területeken való alkalmazásaitól. A VR radiológiai alkalmazásának az a célja, hogy pontos diagnózis és terápiás döntés szülessen. Ezen célok megvalósításának érdekében, olyan modellek létrehozása a cél, amelyek anatómiailag, a funkcionális tulajdonságokat illetően és a patológiás elváltozások vonatkozásában specifikusak az egyes betegeket illetően. Mindehhez figyelembe kell venni, hogy a képalkotó eljárások során torzulások, zajok és mozgási artefaktumok lépnek fel, továbbá, hogy a valóság csak behatárolt feloldás mellett képződik le. A kihívás abban áll, hogy ezen pontatlanságok figyelembevételével szülessenek meg a vizualizációk, azaz ne tükrözzenek olyan fokú pontosságot, ami a valóságban nem létezik.

Időközben a radiológusok véleménye is megváltozott munkájuk komputeres támogatását illetően, és ma már nagy az elvárásuk ezzel kapcsolatban. Ehhez a véleményváltozáshoz az alábbi tények járultak hozzá: 1. Olcsóbbá váltak a komputerek és a képernyők. 2. A komputeres radiológia standardjai (például DICOM) széles körben ismertté váltak. 3. Az internet és az ezen keresztüli képtovábbítás széles körben elterjedt és így lehetővé vált a teleradiológia. 4. Megszülettek az említettek jogi szabályozásának eszközei.

Manapság nagyszabású fejlődés tapasztalható olyan szakterületeken, amelyekben a radiológusok és a manuális sebészi szakmák képviselői komputeres támogatással együttműködnek. Ezt a fejlődést tükrözi, hogy 1994 óta évente rendeznek konferenciákat a következő témában: „Medicine Meets Virtual Reality." A témában speciális szakfolyóiratok is létrejöttek. A radiológusok és a különféle sebészi területeken működő orvosok együttműkö-

dését jelzi az is, hogy megszületett a CARS (Computer-assisted radiology and surgery) fogalma. Világszerte alakulnak olyan intézmények, amelyekben orvosok, mérnökök, informatikusok és komputeres szakemberek dolgoznak együtt, abból a célból, hogy olyan új módszereket fejlesszenek ki, amelyek a képekre alapozott orvosi szakmákat támogatják. Mindezek következtében a radiológia matematikai módszerei és szoftverei rendkívül sokat fejlődtek. Ennek ellenére a radiológusok hétköznapi munkája továbbra is a megszokott módon folyik és a digitális képfeldolgozás, valamint a háromdimenziós vizualizáció továbbra is alárendelt szerepű.

A komputerrel támogatott radiológiai képkiértékelés igénye nem a radiológián belül született meg és még a kutató radiológusok is olyannak tekintik a komputeres támogatást, mint amit munkájuk során ki tudnak használni, de nem foglalkoznak aktív és kreatív módon ezen módszerek fejlesztésével.

A múltban komoly erőfeszítések történtek annak érdekében, hogy a képfeldolgozás és a vizualizáció alapvető algoritmusait úgy módosítsák, hogy azok a radiológiában is alkalmazhatók legyenek. Ennek következtében megszülettek azok a komputeres módszerek, amelyek lehetővé teszik a diagnosztikus munka támogatását. A kivitelezéshez azonban szükség van arra is, hogy a személyzet megfelelően ki legyen képezve. Ez azonban ma még a radiológiai kutatóintézetekben is a ritka kivétel közé tartozik. Az aktuális fejlesztések közös jellegzetessége, hogy nem általános, hanem speciális kérdések megoldásával foglalkozik (például a mammográfiás képen található mészlerakódások vagy a virtuális kolonoszkópia során talált polipok azonosításával). Ennek során különféle filterek alkalmazásával lehetséges olyan mennyiségi eljárások kivitelezése, amelyek segítségével például elváltozások rosszindulatúsága is megállapítható. Így az orvos mintegy „előszűrve" kapja a leleteket és koncentrálhat a gyanús vagy tisztázatlan esetekre. A radiológiai komputeres támogatás lehetőségei azonban továbbmennek mindezeknél és a diagnózist, valamint a terápiát illetően új formák megszületését is lehetővé teszik. Ezek közé tartozik az idegsebészeti műtétek betegspecifikus, individuális tervezése MRI és más képi adatok egyesítése alapján.

A cikk a májsebészet példáján írja le a sebészek és radiológusok lehetséges együttműködését a műtéti tervezést és kivitelezést illetően. Ennek során a virtuális képi világ aszerint módosítható, hogy magát egy eret, vagy egy nagyobb ér ellátási területét kell vizualizálni. A rekonstruált vizualizáció kapcsán a veszély abban áll, hogy ez olyan fokú pontosságot tükrözhet, ami a valóságban nem létezik. Például egy tumor szélét élesnek tünteti fel, holott az a valóságban életlen. A képi megjelenítés során ezt valahogy tükrözni kell. Ennek egyik eszköze lehet, hogy a színkódolt metasztázis széleinek színe folyamatosan megy át a környezet színébe. A tényleges elváltozást illető efféle és más bizonytalanságot igen fontos figyelembe venni a mennyiségi értékelés (térfogatmérés, távolságmérés, intenzitáseloszlás megállapítása) során, ami igazán csak komputerrel végezhető. Az ennek során felléphető hibaforrásokat azonban előzetesen modelleken kell elemezni. Mivel a VR-képek rekonstrukciójából jön létre és sok szempontból hibás lehet, ezért alkalmasint szükséges az eredeti adatokkal való összevetése.

A radiológusok feladata abban áll, hogy a komputeres támogatást vezessék be a leletek kiértékelésébe és segítsék ennek továbbfejlesztését. Fontos az is, hogy a komputerrel támogatott radiológia markáns helyet foglaljon el a radiológiai szakfolyóiratokban és kongresszusokon. Mindehhez megfelelő továbbképző tanfolyamokat is szükséges szervezni a gyakorló radiológusok számára. A kutató radiológusok fontos feladatai közé tartozik, hogy kidolgozzanak egy olyan írást, amely tükrözi a komputeres radiológia aktuális ismereteit a lelet-kiértékeléseket illetően, és jellemzi ennek nehézségeit és lehetőségeit. Ez haladáshoz vezetne, úgy a betegségek kezelését, mint az elérhető költségcsökkentést illetően. Ki kellene dolgozni azt is, hogy komputerrel támogatott radiológiának milyen technológiai és szervezési feltételei vannak. Ennek példája lehet az Egyesült Államokban 1999-ben megírt „Report of the Joint Working Group on Image-Guided Diagnosis and Treatment". Az újabb módszerek és rendszerek megalkotásának célja csak a betegellátásbeli alkalmazás lehet. Ez azonban nem jelenti azt, hogy ne szülessenek olyan projektek, amelyek gyakorlati haszna nem várható a közeli jövőben.

Érdemes ennek kapcsán arra emlékezni, hogy a CAD (computer aided design) elve és gyakorlata már akkor megszületett, amikor az ehhez szükséges technikai feltételek (óriási teljesítményű komputerek, nagyfelbontású képernyők) még nem is léteztek. Hasonló víziókból és körülmények között született meg a molekulák komputeres, interaktív megjelenítése, ami nélkül ma már elképzelhetetlen lenne a gyógyszerkutatás. Efféle messzetekintő elképzelések azonban ma még nem jellemzik a komputeres radiológiát. Fontos lenne az is, hogy a radiológiai képzéshez- és továbbképzéshez hozzá tartozzanak az orvosi információs-rendszerekkel, képfeldolgozással és vizualizációval kapcsolatos ismeretek.

A komputerrel támogatott radiológia problémáit természetesen nem tudják a radiológusok maguk megoldani. Velük együttműködő mérnökök, természettudósok és informatikusok munkája, kreativitása, szívóssága vezethet csak ahhoz, hogy a komputeres radiológiát illetően áttörés következzen be. A fejlesztéseknek alkalmazkodniuk kell a radiológusok megszokott terminológiájához. A radiológiai klinikák radikális megváltozása csak akkor következhet be, ha elemzésre kerülnek a komputeres radiológia eszközeinek és megszervezésének költségei. A komputeres radiológiával együtt jár a radiológiai klinikák messzemenő digitalizálása, amely új lehetőségekkel (gyorsabb képcsere, mennyiségi képelemzés, filmköltség kiiktatása) jár együtt. Ennek kockázata közé tartozik azonban, hogy a digitális világ eszközeit állandóan fejlesztik, ezért elavulásuk ideje meglehetősen rövid. A digitális világ fejlesztéseit illetően, fontos szempont, hogy annak egyes részei egymással kompatibilisek legyenek. A komputeres radiológiai támogatásra csak akkor kerülhet sor, ha elismert, széles körben alkalmazott standardok léteznek és kerülnek alkalmazásra az összes számbajövő adatot illetően. Pontosan kell definiálni mindazt, aminek az alapján a szoftver-fejlesztők alkalmas programokat tudnak kidolgozni. Ilyen iniciatíva már megszületett 1998-ban „Integrating the Healthcare" néven, amelyen belül 12 szakmai szervezet és 20 nagy cég (például Siemens, Philips, General Electronics, Toshiba) működik együtt, standardok megalkotását illetően. A komplex szoftvereknek a klinikai gyakorlatba való integrációjával kapcsolatos gyakorlati következmények közé tartozik a megfelelő szolgáltatásokat nyújtó intézmény létrehozása. Az adatok előkészítését, a háromdimenziós modellek elkészítését és a mennyiségi elemzéseket végezhetnék

erre szakosodott intézmények. A komputeres támogatásnak ez a módja ugyan nem minden esetben alkalmazható (például sürgősségi esetekben), de igen sok más esetben (például onkológiai műtétek tervezésénél) elegendő idő van arra, hogy az adatok feldolgozása megtörténhessen.

Dervaderics János dr.

WHO tájékoztató

Élelmiszer-biztonság és élelmiszer közvetítette megbetegedések. WHO Fact Sheet, 237. 2000. szeptember.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) tájékoztatása szerint, az élelmiszer-biztonság népegészségügyi jelentősége világszerte folyamatosan növekszik. Az élelmiszer közvetítette fertőzések és mérgezések számát nehéz megítélni, de az Egészségügyi Világszervezet adatai szerint egyedül 1998-ban 2,2 millió ember, köztük 1,8 millió gyermek hunyt el hasmenéses megbetegedés következtében. Az iparilag fejlett országokban is a lakosság közel 30%-a betegszik meg évente szennyezett élelmiszer fogyasztása következtében. A fejlődő országokban még nagyobb jelentőségű az élelmiszer eredetű megbetegedések problémája. A megbetegedések sok esetben sporadikusak és nem kerülnek bejelentésre sem, de időnként kiterjedt járványok is előfordulnak. 1994-ben az USA-ban például jégkrém közvetítésével közel 224 ezer ember betegedett meg szalmonellosisban, Kínában pedig kagyló fogyasztása következtében 300 ezer megbetegedéssel járó hepatitis A-járvány alakult ki.

A WHO jelenleg a szalmonellosist, a campylobacteriosist, az enterohaemorrhagiás E. coli törzsek (például E. coli O157) által okozott fertőzéseket, a listeriosist és a kolerát tartja a legjelentősebb élelmiszer-fertőzéseknek. Jelentős élelmiszer-biztonsági problémát jelentenek még a természetben előforduló mérgező anyagok (penészgombák által termelt mycotoxinok, mérgező gombák, tengeri állatok és növények által termelt méreganyagok), a környezetben folyamatosan fennmaradó szerves szennyeződések (dioxinok, poliklórozott bifenilek) és az egészségre ártalmas fémszennyeződések is.

Új élelmiszer-biztonsági kérdésként jelentkezik a Bovin Spongiform Encephalopathia (BSE) gyanított összefüggése a Creutzfeldt-Jacob-kór új variánsával (nv CJD), valamint a genetikailag módosított élelmiszerek kérdések is nagyon alapos megfontolást igényel. A nagyüzemi állattartási, takarmányozási technikák is vezethetnek élelmiszer-biztonsági szempontból aggályos változásokhoz. A megváltozott technológiával előállított csont- és húslisztek felhasználása a kérődző állatok takarmányozásában hozzájárult a BSE terjedéséhez. A hozamfokozóként kis mennyiségben alkalmazott antibiotikumok az antibiotikum-rezisztencia fokozódásához vezethetnek. A növényvédő szerek, állatgyógyászati szerek, élelmiszeradalék-anyagok csak szigorú engedélyezési szabályok és megfelelő ellenőrzés esetén biztonságosak.

Az élelmiszer-biztonsági kérdések előtérbe kerüléséhez hozzájárult az élelmiszer-előállítás és -kereskedelem világméretűvé válása, az életstílus változása, az utazás és turizmus növekedése, valamint a környezet szennyeződése és a természeti vagy egyéb katasztrófák előfordulása is. Az élelmiszer egyre hosszabb és bonyolultabb úton jut el az előállítótól a fogyasztóig, így több lehetőség van a szennyeződésre.

A WHO fentiek miatt az élelmiszer-biztonság fokozása érdekében komoly erőfeszítéseket készül tenni és ezt javasolja minden egyes tagállamnak is.

Az egészségügyi szektor szerepét és tevékenységét az élelmiszer-biztonsággal összefüggő valamennyi területen fokozni kell.

Szabó Mária dr.

HÍREK

Meghívó

a Gyermeknephrológiai Szekció tavaszi ülésére

Az ülés ideje: *2001. május 11.*

Az ülés helye: SE I. Gyermekklinika tanterme, 1083 Budapest, Bókay u. 54.

Az ülés kezdete: 10 óra

Tudományos program:

1. 10.00–10.30 *Reusz Gy.:* Újabb adatok a hypophosphataemiás rachitis pathogenesiséről
2. 10.30–10.40 *Kis E., Verebély T., Várkonyi I., Máttyus I.:* Multicystás dysplasiás vese: kórlefolyás, az ellenoldali vese növekedésének összehasonlítása a solitaer és a normális vese növekedésével (SE I. Gyermekklinika)
3. 10.40–10.50 *Bárdi E.:* Malignus betegségben szenvedő gyermekek ACE gén polymorfizmus vizsgálata (DE)
4. 10.50–11.00 *Bodrogi T.:* Vizelési panaszok és speciális kórokozók által kiváltott urethritis kapcsolata gyermekkorban (Gyermekkórház, Kiskunhalas)
5. 11.00–11.10 *Papp F., Endreffy E., Bereczki Cs., Sümegi V., Haszon I., Baji S., Bodrogi T., Túri S.:* ACE 1/D polymorfizmus primer vesico-ureteralis refluxban (SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Kórház, Kiskunhalas, Pándy K. Megyei Kórház, Gyula)
6. 11.10–11.20 *Bereczki Cs., Friedman A., Túri S., Haszon I., Papp F., Németh:* ACE inhibitor captopril hatása az oxidatív stresszre juvenilis essentialis hypertoniában. (SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Dept. Pediatrics Univ., Wisconsin)
7. 11.20–11.30 *Merksz M., Kiss A., Pirot L., Nyirady P.:* Hasi fájdalmak kapcsán diagnosztizált urológiai kórképek gyermekekben (Heim Pál Gyermekkórház, Budapest)
8. 11.30–11.40 *Haszon I., Bereczki Cs., Megyeri P., Papp F., Sallay Á., Túri S.:* A procalcitonin diagnosztikus értéke krónikus veseelégtelenségben (SZTE Gyermekgyógyászati Klinika)
9. 11.40–11.50 *Losonczi K*[1], Szabó L.[1], Mikos B.[2], Süveges L.[2]: CAVH-kezelés az akut gyermekgyógyászati ellátásban (Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Gyermek Eü. Központ, Nephrologia[1], Intenzív osztály[2], Miskolc)
10. 11.50–12.00 *Szabó L.*[1], Lombay B.[2], Csizy I.[3], Réti Gy., Kis Á.[4], Losonczi K.[1], Nyári E.[2], Borbás É.[2]: Makroszkópos hematuria ritka oka két eset kapcsán (Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Gyermek Eü. Központ, Neph-

rologia[1], Radiológia[2], Sebészet[4], Miskolc, DEOEC, Gyermekklinika, Gyermeksebészet, Debrecen)
12.00–12.30 Diszkusszió
12.30–13.00 Ebédszünet – Büfé
11. 13.00–13.10 *Várkonyi I., Máttyus I., Kis É.:* Lobaris nephronia-esetbemutatás (SE I. Gyermekklinika)
12. 13.10–13.20 *Meichelbeck K., Gombos É., Pirót, Keszléri:* Újszülöttkori sacralis lipomák késői nephrológiai szövődményei (Heim Pál Gyermekkórház, Budapest)
13. 13.20–13.30 *Fekete A., Veér Á., Kocsis I., Vannay Á., Héninger E., Szabó A.:* Nemi különbségek a vese ischaemiás-reperfúziós károsodásában: a Na/K ATP-áz és a HSP72 szerepe (SE I. Gyermekklinika, MTA Kutatólaboratórium)
14. 13.30–13.40 *Máthé Z., Hemangshu P., Gál Z., Alföldy F., Perner F.:* Vesetranszplantált betegek vérnyomásának és vesefunkciójának változása sirolimusra történt átállítás után (SE Transzplantációs Klinika)
15. 13.40–13.50 *Nemesi I., Herpay M., dr. Visy M.:* Az újszülöttkori haemolyticus uraemiás szindróma és következményei. (SE ÁOK II. Gyermekklinika, Fodor József Országos Közegészségügyi Központ)
16. 13.50–14.00 *Vannay Á., Fekete A., Héninger E., Müller V., Szabó A.:* A histamin szerepe a vese ischaemiás-reperfúziós károsodásában (SE I. Gyermekklinika, MTA Kutatólaboratórium)
17. 14.00–14.10 *Poczok M., Kiss K., Tombácz A., Verebély T.:* Egy tünetmentes pyelectásia diagnózisa és megoldása (Gyermekkórház, Eger, SE I. Gyermekklinika)
18. 14.10–14.20 *Vásárhelyi B.:* A renin-angiotenzin rendszer genetikai polymorfizmusának jellegzetességei újszülöttkori veseelégtelenségben (SE I. Gyermekklinika, MTA Kutatólaboratórium)
19. 14.20–14.30 *Kocsis J.:* A vörösvérsejt Ca++ ATP-áz vizsgálata hypercalciuriában szenvedő gyermekekben (SE I. Gyermekklinika, MTA Kutatólaboratórium)
14.30–15.00 Diszkusszió

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** *2001. május 14-én, 14.30 órai* kezdettel tudományos ülést tart az ORFI Lukács Klubban, melynek programja:
Dr. Bély Miklós: klinikopathologia.

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *2001. május 31-én, csütörtökön 14 órai* kezdettel tudományos előadást rendez.
Témája:
„A polytraumatizáltak ellátása"
Előadó: *Dr. Detre Zoltán*
Helye: A kórház Auditóriuma, 1125 Budapest, Diósárok 1.
Üléselnök: *Prof. Dr. Lipcsey Attila*

Orvosi rendelő kialakítására alkalmas 38 m^2 alapterületű, két szoba összkomfortos földszinti ingatlan VIII. kerületben eladó. Érd.: 06-30-9661-867, 06-20-9277-808

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

---

Meghívó

a Magyarországi Bálint Mihály Pszichoszomatikus Társaság Pécsett, *2001. május 12-én, szombaton de. 10 órai* kezdettel tartja, fennállásának 10. évfordulója alkalmából, a *XIV. Magyarországi Bálint Konferenciát.*
A konferencia helyszíne: PTE ÁOK Elméleti Tömb III. sz. előadóterem. Pécs, Szigeti út 12.
Részvételi díj: aktív dolgozóknak 2000.- Ft/fő, nyugdíjasoknak 1000.- Ft/fő, védőnőknek és eü. szakdolgozóknak 500.- Ft/fő, egyetemi hallgatóknak 200.- Ft/fő.
Minden érdeklődőt szeretettel várunk.
Program:
9.00–10.00 Regisztráció
10.00 Megnyitó
Centenáriumi Bálint Érem átadása
10.30–12.00 Plenáris ülés
Üléselnök: *Dr. Harrach Andor*
Prof. Dr. Nagy Lajos
Előadások:
Dr. Harrach Andor (Németország): Pszichoterápiás tartás az orvosi gyakorlatban
Dr. Schnell Endre: Bálint a XXI. században
Dr. Bobay Kornélia: A Bálint-módszer, mint a szakmai és egyszeri elidegenedés ellenszere napjainkban
Beszámoló a junior Bálint csoportokról
Vita
12.10–13.40 Bálint-nagycsoport
13.40–14.40 Ebédszünet, jelentkezés Bálint kiscsoportokba
14.45–16.15 Bálint kiscsoportok
16.20–16.50 Kerekasztal, a konferencia zárása

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház** főigazgatója (2026 Visegrád, Gizella-telep) felvételt hirdet *belgyógyászati és mozgásszervi rehabilitációs osztályaira szakorvosok* részére.
Feltétel: fenti szakirányokhoz kapcsolódó szakvizsgák egyike, vagy annak megszerzése folyamatban van.
Az állásokhoz nyújtott kedvezmények: folyamatos szakmai képzés, szükség esetén szolgálati lakás, szakkórházi mikrobusz-járat Budapestről munkába járáshoz (útidő: 1 óra), bérezés megegyezés szerint.
Jelentkezni lehet szakmai önéletrajzzal és a végzettségeket igazoló okmányokkal a fenti címen, dr. Radnai Zoltán főigazgatónál.
Előzetes érdeklődés fogadása:
Tel.: 26-397-012, Fax: 26-398-072
E-mail: virehab@mail.matav.hu

A **nógrádgárdonyi Megyei Tüdőgyógyintézet** igazgatója (Nógrádgárdony, Kórház út 1.) pályázatot hirdet *2 fő tüdőgyógyász szakorvosi vagy belgyógyász szakorvosi, vagy általános orvosi állás,* valamint *1 fő tüdőgondozó vezető főorvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel. A tüdőgondozó vezető főorvosi állásához tüdőgyógyász szakvizsga és legalább 5 év gyakorlat szükséges.
A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, végzettséget igazoló okiratok másolata, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Lakás megbeszélés szerint. Bér az érvényes Kjt. szerint.
Jelentkezni lehet: dr. Póczi Magdolna igazgatónál
Levélcím: 2661 Balassagyarmat, Pf. 23.
Telefon: 35/371-511
Fax: 35/371-527
E-mail: ngpulmo@matavnet.hu

Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza főigazgatója (8800 Nagykanizsa, Szekeres József út 2–8.) pályázatot hirdet az intézmény *Szemészeti Osztályára orvosi állás*ra.
Az állásra szakorvos vagy szakorvos-jelölt pályázatát várjuk.
Pályázati feltétel: általános orvosi diploma, szakorvos esetén szakirányú szakképesítés.
Pályázathoz csatolandó: pályázati kérelem, szakmai önéletrajz, orvosi diploma, szakorvos esetén szakorvosi képesítés másolata, MOK-tagság igazolása, OONY-ba vételről igazolvány másolata, működési nyilvántartásba vételről igazolás és 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Bérezés Kjt. szerint.
Pályázati határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül.
Pályázatok elbírálása után az állás azonnal betölthető.
Pályázatokat a Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza címére, dr. Szabó Csaba főigazgató részére kell benyújtani. Érdeklődni: a 93-502-090-es telefonszámon lehet.

B.-A.-Z. Megyei Önkormányzat II. Rákóczi Ferenc Kórház (3800 Szikszó, Kassai út 45–49. sz.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *orvosi állások*ra az alábbi osztályokra:
– *Belgyógyászat: 2 fő,*
– *Szülészet–nőgyógyászat: 2 fő.*
Az állások azonnal betölthetők.
Bérezés: valamennyi esetben megegyezés szerint.
Miskolcról naponkénti munkába járás kórházi mikrobusszal munkanapokon megoldott.
Két orvosi álláshoz szolgálati lakást is biztosítani tudunk.
Érdeklődni: dr. Tóth Imre kórházigazgató főorvostól lehet, a 46/396-122-es telefonszámon vagy személyesen.

Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet (5600 Békéscsaba, Gyulai út 18., 5601 Békéscsaba, Pf. 49) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Traumatológiai osztályra osztályvezető főorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltételek: orvosi diploma, traumatológiai szakvizsga, tudományos minősítés előnyt jelent, idegennyelvismerete és nyelvvizsga, minimum 10 éves szakgyakorlat, vezetői jártasság, pályázati kérelem, erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi), tudományos munkák jegyzéke, eddigi tudományos és szakmai munkájának részletes ismertetése, Országos Nyilvántartás igazolása, MOK-tagság igazolása, jövőbeli elképzelése az osztály működésével kapcsolatban, hozzájárulás ahhoz, hogy a pályázatot elbírálók az anyagot megismerhessék.
Bérezés Kjt. szerint. Családosoknak lakás is szóba jöhet. Egyedülállóknak garzonlakást biztosítunk.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatokat a kórház (5601 Békéscsaba, Pf. 49.) dr. Nagy Balázs főigazgató főorvos címére kell benyújtani.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CIX/1. D. A krónikus pancreatitisre nem jellemző a Curvoisier-tünet (fájdalmatlanul kialakuló icterus, tapintható epehólyag), ez a pancreasfej-carcinoma jele.

CIX/2. D. A gyomorrák incidenciája csökkent az utolsó öt évtizedben.

CIX/3. D. A hepatitis Delta-vírus (HDV) nem okozója a non-A, non-B hepatitisnek. A HDV inkomplett RNS-vírus, infektivitásához igényli a HBV felszíni antigénjét (HBsAg), ez képezi a vírus burokproteinjét. A HDV-fertőzés történhet egyidejűleg a HBV-infekcióval (koinfekció), akut hepatitis képében, vagy már meglévő HBV-hordozó állapotra történik a felülfertőződés (szuperinfekció), ez gyorsan cirrhosisba progrediáló krónikus hepatitist eredményez. A parenteralisan akvirálható non-A, non-B hepatitis okozója a hepatitis C-vírus (HCV), az enteralis non-A, non-B hepatitis etiológiai tényezője pedig a hepatitis E-vírus (HEV).

CIX/4. B. Az autoimmun hepatitis egyik jellemző vonása, hogy gyakran jár cirrhosissal, ami már fiatalkorban manifesztálódik.

CIX/5. E. A felsoroltak mindegyike érvényes primer sclerotizáló cholangitisre.

CIX/6. E. A hepatocellularis carcinoma etiológiai tényezői között elvileg bármilyen eredetű cirrhosis szerepelhet, azonban nem jellemző, hogy az autoimmun hepatitis talaján alakulna ki a májrák.

CIX/7. E. Epekövesség nem jellemző manifesztáció haemochromatosisban.

CIX/8. E. A primer biliaris cirrhosis kezelésére számos immunszuppresszív gyógyszert alkalmaztak már, beleértve az imurant, a cyclosporint és a methotrexat-ot, azonban a legjobban az ursodeoxycholsav vált be.

CIX/9. D. Az autoimmun hepatitis kezelésére a vincristint nem használják.

CIX/10. A. A fájdalmatlan ulcerált, teleangiectasiával kísért bőrdaganat leginkább basalioma (basalsejtes carcinoma).

CX. sorozat

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

CX/1. Melyik bőrdaganatot *nem* a humán papillomavírus okozza?
A. penis bowenoid papulosisa
B. condyloma acuminatum
C. molluscum contagiosum
D. verucca plantaris
E. verucca plana

CX/2. Pyoderma gangraenosum melyik állapottal társul, *KIVÉVE*?
A. gyulladásos bélbetegség
B. primer biliaris cirrhosis
C. trauma
D. antibiotikus kezelésre refrakter
E. vasculitis

CX/3. Egy 20 éves nőbetegnek néhány napos láz és conjunctivitis után a csuklók, térdízületek duzzanata és az arcon, majd a törzsre is terjedően diszkrét rózsaszín maculák jelentkeztek. Mi lehet a diagnózis?
A. toxikus sokk-szindróma
B. porphyria cutanea tarda
C. Reiter-szindróma
D. rubeola
E. gonococcus-bacteriaemia

CX/4. Melanoma fokozott kockázatát jelenti, KIVÉVE:
A. nagy kongenitális melanocytás nevus
B. multiplex dysplasiás nevusok
C. melanoma a családi anamnézisben
D. ún. IV. típusú, súlyosan pigmentált bőr

CX/5. Tizenhét éves lánynak 2 cm átmérőjű, gyűrű alakú, rózsaszín bőrelváltozásai lettek combjain, majd két héten belül kisebb, ovális rózsaszínű elváltozások a testhajlatokban és a törzsön is jelentkeztek, szájnyálkahártyalaesio és adenopathia nélkül. A valószínű diagnózis?
A. tinea versicolor
B. psoriasis
C. lichen planus
D. pityriasis rosacea

CX/6. Stomatitis aphthosára érvényes állítások, KIVÉVE:
A. 10–14 napon belül gyógyul
B. gyakran észlelhető Behcet-szindrómában
C. rendszerint coxsackievírus tenyészthető ki a laesiókból
D. Crohn-betegséggel társulhat
E. a népesség 20%-ában előfordulhat

CX/7. Melyik kórkép okoz generalizált exfoliatív dermatitist?
A. erythema multiforme
B. pemphigus vulgaris
C. mycosis fungoides
D. angiokeratoma corporis diffusum

CX/8. HIV-infekcióban melyik elváltozás előfordulása *nem* jellemző?
A. morbilliform exanthema
B. oralis hairy leukoplakia
C. dermatitis herpetiformis
D. bacillaris (vagy epitheloid) angiomatosis
E. súlyos seborrhoeás dermatitis

CX/9. Herpes zosterre érvényes, KIVÉVE:
A. varicellavírus okozza
B. csoportosan elhelyezkedő ulcerált és heggel gyógyuló elváltozásokat eredményez
C. legalább az esetek 20%-ában kiújul
D. nem fertőző azokra az egyénekre nézve, akik korábban átestek bárányhimlőn
E. malignus lymphomával szoros a kapcsolata

CX/10. Psoriasisra jellemző, KIVÉVE:
A. a népesség kb. 2%-át érinti
B. a laesiók ritkán fordulnak elő a hajas fejbőrön, de ha igen, úgy hajhullást okoznak
C. a feszítő felszíneken piros papulák vagy plakkok
D. a körmökön onycholysis
E. kísérő arthritis fordulhat elő

A megfejtések beküldés határideje: *2001. május 15.*
(A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 857 1463)
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.

EuroCare Magyarország

Egészségügyi Szolgáltató Rt.

TÜV CERT
EN ISO 9001 / EN 46001
Zertifikate Nr. 20 105 0930

Az elsőknek sosem jut kikövezett út

Mi mégis elsőként hoztunk létre magánegészségügyi hálózatot - az EuroCare Nephrologiai Hálózatát, elsőként vezettünk be számos szakmai újítást, amely a betegek magas szintű ellátását szolgálja és most abban is elsők vagyunk, hogy a hazai dialízisszolgáltatók között elsőként szereztük meg az **ISO 9001 minőségbiztosítási tanúsítványt.**



TÜV CERT

TANÚSÍTVÁNY

A TÜV CERT tanúsító helye a TÜV Österreich

a TÜV CERT eljárás alapján ezennel igazolja, hogy a

EuroCare Magyarország Egészségügyi Szolgáltató Rt.

H-1023 Budapest

a

humán egészségügyi ellátás - nefrológiai szolgáltatás

érvényességi területen minőségbiztosítási rendszert vezetett be és alkalmaz.

Egy audit során, melynek jelentés száma: 201050930 BZ bizonyítást nyert, hogy a rendszer megfelel az

EN ISO 9001: 1994, EN 46001: 1996

szabvány követelményeinek.

Ez a tanúsítvány a alaptanúsítvánnyal együtt érvényes **2003. novemberé-ig.**

A tanúsítvány jegyzékszáma: **20 105 0930 / 01**

Bécs, 2000. november 27.

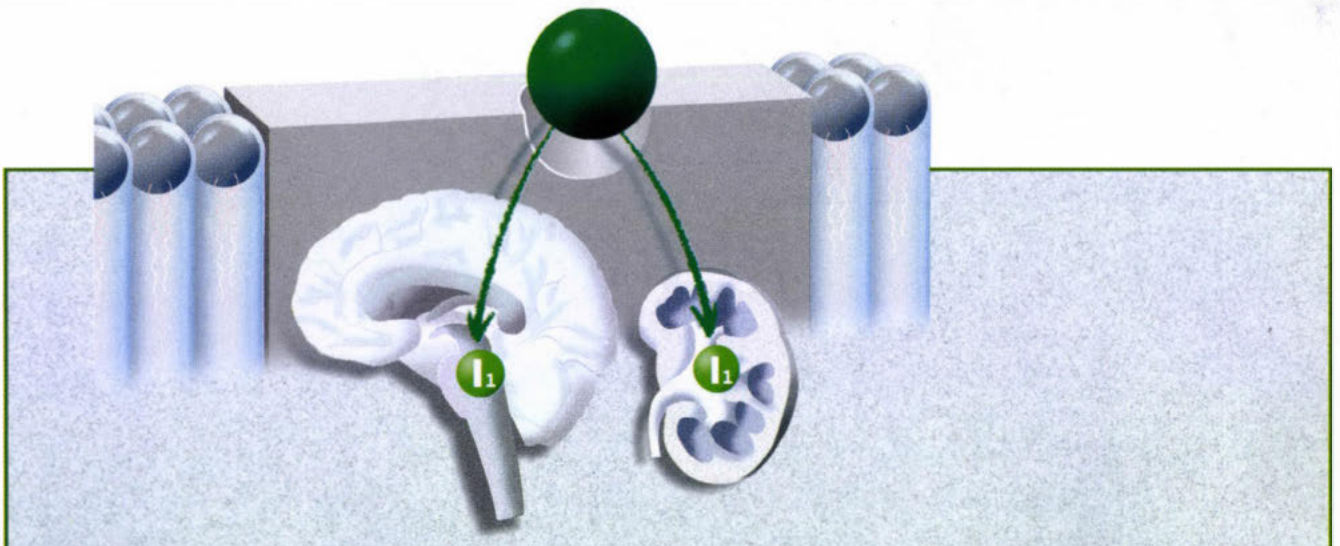
TÜV ÖSTERREICH

TÜV CERT tanúsító helye a TÜV Österreich



TENAXUM®

RILMENIDIN 1mg



Az új, racionális és fiziológiás hatásmechanizmus, az I_1 imidazolin receptorokhoz történő szelektív kötődés révén valósul meg

Egyidőben kötődve az agytörzs és vese I_1 imidazolin receptoraihoz, új lehetőség a hypertonia kezelésében

Optimális adagolás: *1 tabletta naponta*

Rövidített alkalmazási előírás:

ATC: C02A C06

Tenaxum 1 mg tabletta. Hatóanyaga, a rilmenidin, antihypertensiv hatású oxazolin származék. Az I_1 imidazolin receptorokon kifejtett agonista hatás miatt mind centrálisan, mind perifériásan gátolja a szimpatomimetikus aktivitást, ezáltal csökkenti az artériás vérnyomást. **Hatóanyag:** 1 mg rilmenidinum (1,544 mg rilmenidinum phosphoricum formájában) tablettánként. **Javallatok:** Essentialis hypertonia. **Ellenjavallatok:** Rilmenidinnel szembeni túlérzékenység. Sick sinus syndroma, sinoauricularis block, II. vagy III. fokú AV-block. Bradycardia (nyugalmi pulzus <50/min). Malignus arrhythmia. Súlyos szívelégtelenség. Súlyos depresszió. Előrehaladott veseelégtelenség (creatinin clearance <30 ml/perc, krónikus dialysis). Terhesség, szoptatás (ld. Figyelmeztetés is). **Adagolás:** *Felnőttek:* 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 30ml/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-blockolókkal történő kombinálása esetén (különösen nem cardioselectiv szerek esetében, hasonlóan az egyéb centrálisan ható, szimpatikus aktivitást csökkentő szerekhez) a Tenaxum kezelést csak a ß-blockoló kezelés leépítését követően néhány nappal később javasolt felfüggeszteni (vérnyomásemelkedés veszélye miatt). **Figyelmeztetés:** 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, éberségi 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.

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
1146 Budapest, Hungária krt. 179-187. Tel.: 469-2222

Az első vonalbeli vérnyomáscsökkentő hatás kiváló tolerálhatósággal párosul minden hypertoniás beteg esetén

Új

2001. május 13.
142. évfolyam 19. szám

490 Ft

Orvosi Hetilap

19
2001

Az adrenomedullinról: élettani és kóros állapotokban
Ruzicska Éva dr., Tóth Miklós dr., Tulassay Zsolt dr., Somogyi Anikó dr. 987

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

Az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésének összehasonlító vizsgálata
Szentkereszty Zsolt dr., Kerekes László dr., Hallay Judit dr., Kovács Gábor dr., Bodnár Zsolt drd., Sápy Péter dr. 993

ÚJABB DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK

13-as trisomia prenatalis diagnózisának megerősítése comparatív genomialis hybridisatio (CGH) módszerrel
Marton Tamás dr., Thein Angela dr., Bán Zoltán dr., Soothill, Peter dr., Oroszné Nagy Judit, Papp Zoltán dr. 997

IATROGÉN ÁRTALMAK

Analgetikum-nephropathia előfordulása krónikus veseelégtelenség miatt dializált betegekben Magyarországon
Pintér István dr., Mátyus János dr., Czégány Zoltán dr., Harsányi Judit dr., Homoki Márta dr., Kassai Miklós dr., Kiss Éva dr., Kiss István dr., Ladányi Erzsébet dr., Lőcsey Lajos dr., Major Lajos dr., Misz Mihály dr., Nagy Lajos dr., Polner Kálmán dr., Rédl Jenő dr., Solt István dr., Tichy Béla dr., Török Marietta dr., Varga Gábor dr., Wagner Gyula dr., Wórum Imre dr., Zsoldos Béla dr., Pótó László dr., Wittmann István dr., Nagy Judit dr. 1001

KAZUISZTIKA

A görögdinnyegyomor, mint a felső gastrointestinalis vérvesztés ritka oka – sikeres hormonterápia
Szigeti Nóra dr., Tóvári Eszter dr., Kovács Tibor dr., László Terézia dr., Fábián György dr. 1007

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1011

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1030

HÍREK 1031

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1032

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

Springer

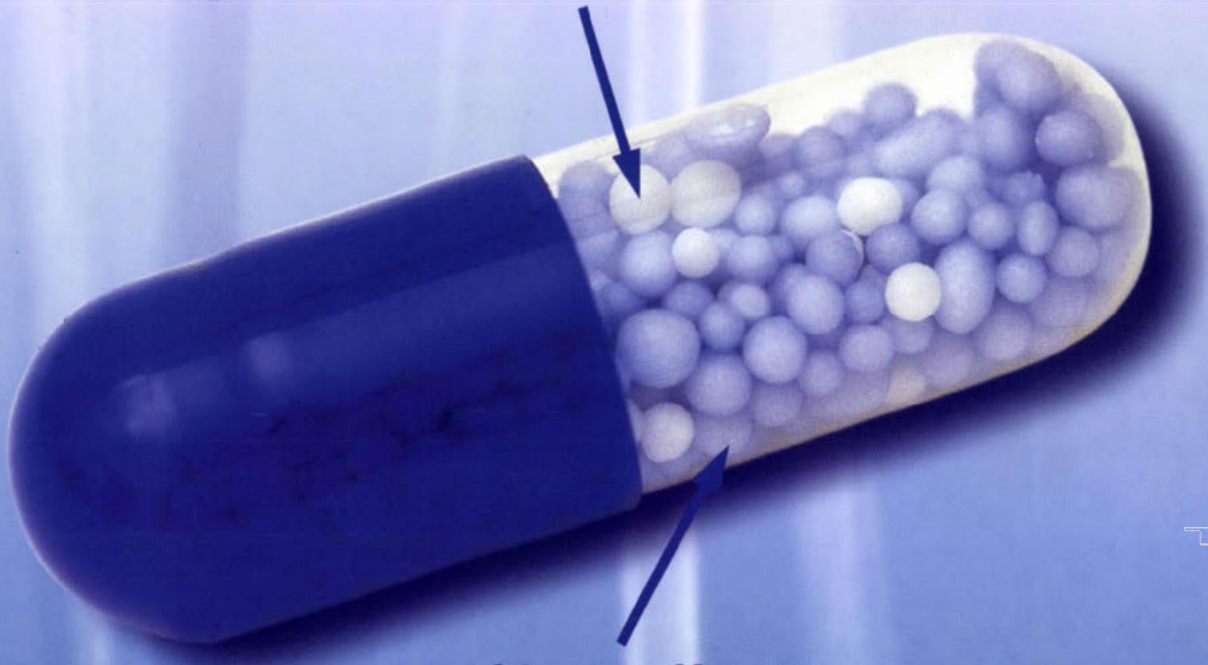
Markusovszky Alapítvány

ORV.HETIL.HU ISSN 0030–6002 142 (2001) 19 • 985–1032 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Kálium csúcsformában

KALDYUM® retard

Fehér pellet:
gyors K^+-szint korrekció



Kék pellet:
egyenletes vérszint

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

Hungarian Medical Journal

May 13., 2001. Volume 142. No. 19.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Adrenomedullin under physiological and pathological conditions
Ruzicska, É., Tóth, M., Tulassay, Zs., Somogyi, A. 987

ACTUAL QUESTIONS

Treatment of acute necrotizing pancreatitis: a comparative study
Szentkereszty, Zs., Kerekes, L., Hallay, J., Kovács, G., Bodnár, Zs., Sápy, P. 993

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

Prenatal diagnosis of trisomy 13 and confirmation of the chromosome abnormality with Comparative Genomic Hybridization (CGH)
Marton, T., Thein, A., Bán, Z., Soothill, P., O. Nagy, J., Papp, Z. 997

IATROGENIC INJURIES

Analgesic-nephropathy in patients taken into the dialysis program in Hungary
Pintér, I., Mátyus, J., Czégány, Z., Harsányi, J., Homoki, M., Kassai, M., Kiss, É., Kiss, I., Ladányi, E., Lőcsey, L., Major, L., Misz, M., Nagy, L., Polner, K., Rédl, J., Solt, I., Tichy, B., Török, M., Varga, G., Wagner, Gy., Wórum, I., Zsoldos, B., Pótó, L., Wittmann, I., Nagy, J. 1001

CASE REPORTS

The watermelon stomach as a rare cause of upper gastrointestinal bleeding
Szigeti, N., Tóvári, E., Kovács, T., László, T., Fábián, Gy. 1007

FROM THE LITERATURE 1011

LETTERS TO THE EDITOR 1030

NEWS 1031

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft, negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 19. szám – 2001. május 13.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest, Mosonyi u. 4.

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége
Budapest, Pf.: 857. 1463

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Az adrenomedullinról: élettani és kóros állapotokban

Ruzicska Éva dr., Tóth Miklós dr.[1], Tulassay Zsolt dr. és Somogyi Anikó dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)
I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)[1]

Az adrenomedullin 52 aminosavból álló peptidmolekula, melyet eredetileg emberi phaeochromocytomából izoláltak. Lokálisan autokrin és/vagy parakrin vasoaktív hormonként értágító, vérnyomáscsökkentő hatású. Az adrenomedullin endokrin feladatokat lát el különböző szövetekben, főként az elektrolit- és a folyadék-homeosztázis fenntartásában. Feltételezik, hogy e peptid a kóros folyamatok során felszabaduló vasoconstrictor molekulák hatását kompenzálja. Egészséges emberekben plazmakoncentrációja alacsony, hypertoniában, congestiv szívelégtelenségben, krónikus vesebetegségben szintje a betegség súlyosságának megfelelően emelkedik. Cukorbetegségben az adrenomedullin pontos szerepére vonatkozó ismereteink hiányosak. Az eddigi adatok azt mutatják, hogy diabeteses angiopathiákban az adrenomedullin plazmakoncentrációja emelkedett, mely arra utalhat, hogy az adrenomedullin-szint és a késői diabeteses érszövődmények között lehet kapcsolat. Nem tisztázott, hogy szövődményes cukorbetegségben a megnövekedett adrenomedullin-termelés a vasoconstrictor tényezőket kompenzáló mechanizmus része-e, vagy a szövődményeket elősegítő tényező. Mindezek alapján az ereredetű adrenomedullin-termelés befolyásolása új terápiás lehetőségként kínálkozhat a cukorbetegség késői érszövődményeinek kezelésében.

Kulcsszavak: adrenomedullin, diabetes mellitus, endothelialis diszfunkció, vasoactiv peptidek, atherosclerosis

Adrenomedullin under physiological and pathological conditions. Adrenomedullin (AM) is a novel 52-aminoacid-peptide hormone, originally isolated from human phaeocromocytoma. Adrenomedullin acts as a local autocrine and/or paracrine vasoactive hormone and has vasodilator and blood lowering properties, but its exact role is still uncertain. Adrenomedullin is considered to play an important endocrine role in various tissues maintaining the electrolyte and fluid homeostasis. Its normal plasma concentration is low. In hypertension, chronic renal failure and congestive heart failure its plasma concentration increases parallel to the seriousness of the disease. It is assumed that this peptide may be important under pathologic conditions compensating the effects of the vasoconstrictor molecules. Till now, investigations have proved that in diabetic angiopathies the levels and the production of vasoconstrictor factors and adrenomedullin were increased, while, those of other relaxing substances including nitrogenoxid were decreased. It is still uncertain whether increased release of adrenomedullin in diabetes is a compensatory mechanism or a coincidental event. Although, the precise role of adrenomedullin in the pathogenesis of diabetic complications is still to be elucidated, the elevated concentration of adrenomedullin in diabetes – which influences the vascular functions – let us speculate that there might be a certain interaction between adrenomedullin induction and vascular functions in diabetes. Thus, the induction of vascular adrenomedullin could be a new target of a therapeutic approach to the diabetic complications.

Key words: adrenomedullin, diabetes mellitus, endothel dysfunction, vasoactive peptides, atherosclerosis

A diabetes mellitusban szenvedő betegek életminőségét, életkilátásait főképp a késői szövődmények határozzák meg. A késői szövődmények patomechanizmusának vizsgálata a kutatások előterébe került.

Rövidítések: AM = adrenomedullin; ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; AGII = angiotenzin II; cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát; CGRP = calcitonin-gén-related-peptid; CRH = cortikotropin releasing hormon; CRLR = calcitonin-receptor-like receptor; EDRF = endothelium derived releasing factor; ET-1 = endothelin 1; IL = interleukin; LDL = low density lipoprotein; LPS = lipopoliszacharid; mRNS = messenger ribonukleinsav; NF = nukleáris faktor; NO = nitrogén-monoxid; PAI = plazminogén-aktivátor-inhibitor; PAMP = proadrenomedullin; PGI = prosztaglandin; RAMP = receptoraktivációt modifikáló protein; RT-PCR = reverse transcription polymerise chain reaction; TNF = tumornekrózis faktor; VIP = vasoactiv intestinalis peptid

A késői szövődmények alapja a diabetesben fokozottan kialakuló atherosclerosis. Az erek kiterjedt érelmeszesedése egyaránt érinti a kis- és nagyartériákat.

A progresszív atherosclerosis kialakulásához hozzájárulhat a cukorbetegségben bizonyított endothelialis diszfunkció is (43, 44). Megváltozik az endothelium által termelt faktorok bioszintézise és szekréciója, fokozódik az erek permeabilitása és ezáltal csökken a barrier-funkció és az endothelium antithromboticus aktivitása. A thrombocytaadhézió és -aggregáció felerősödik. A plazma megnövekedett Ca^{2+} és csökkent Mg^{2+}-szintje az első lépése lehet a felgyorsult thrombocytaaggregációnak. A szérum angiotenzinkonvertáló-enzim (ACE)-koncentrációja emelkedik, ennek következtében növekszik az angiotenzin II (AGII)-szint. Ez az emelkedés stimulálja a simaizomsejtek hipertrófiáját, proteinszintézisét, elősegítve

az extracelluláris mátrix proliferációját és a szív bal kamra falának megvastagodását. Inzulinrezisztenciával járó állapotokban az endothelsejtek lipoproteinlipáz aktivitása csökken és ennek következtében emelkedik a szérum szabad zsírsav-, triglicerid- és oxidált LDL-szintje (4, 5). A hypercholesterinaemia és a hypertriglyceridaemia csökkenti az endothelium-függő érfalrelaxációt. Az endothelialis diszfunkció kialakulásához diabetesben hozzájárulhat a proteinek és lipidek nem enzimatikus glikációja és oxidációja, a von Willebrand faktor termelődésének növekedése, a prosztaglandin I2 (PGI2) vasodilatator csökkenése és a plazminogénaktivátor-inhibitor 1 (PAI1) szintjének növekedése is, melyet a hyperinsulinaemia serkent és melyek a vér homeosztázisát az alvadás irányába tolják el (42). A hyperglykaemia az endothelsejt mátrixprodukcióját megváltoztatja, amely közreműködhet az érfal elvékonyodásában. Diabetesben megváltozik a kollagén IV és a fibronektin termelése is, és a kollagénszintézisben résztvevő enzimek aktivitása is nő. A hyperglykaemia késlelteti a sejtosztódást és a kóros oxidációs, valamint glikációs folyamatok elősegítik az endothelsejtek gyorsabb pusztulását.

E folyamatok együttesen az érfal szerkezetének átalakulását eredményezik, vasculopathiához és a késői szövődmények kialakulásához vezethetnek diabetesben.

Az endothelium által termelt faktorok közé tartozik egy vasoactiv peptid, az adrenomedullin is, mely autokrin, parakrin és endokrin mechanizmusokon keresztül részt vesz az elektrolit- és vízháztartás szabályozásában és a sejtproliferáció, -migráció, -differenciáció irányításában.

Az adrenomedullin felfedezése

Az adrenomedullint (AM) elsőként 1993-ban *Kitamura és mtsai* emberi pheochromocytoma-sejtekből izolálták a thrombocyta-cAMP-aktivitás emelkedését vizsgálva. Megfigyelték, hogy hipotensiv peptidként viselkedik, melynek potenciális vasodilatator hatása is van (24). Az endothelialis sejtekben az NO-szintézisen keresztül hat, míg az érpálya simaizomsejtjein közvetlenül fejti ki hatását. Az AM 52 aminosavból áll, tartalmaz egy intramolekuláris diszulfid cisztein-cisztein aminosavhidat és egy C terminális aminocsoportot. Mivel nemcsak a tumormasszában találták megnövekedett koncentrációban, hanem a normális mellékvesevelőben is, ezért adrenomedullinnak nevezték el. A peptid C terminális részében 27%-os hasonlóságot mutat a calcitonin-gén-related-peptidhez (CGRP) és valószínűleg a CGRP géncsaládhoz tartozik (24). A CGRP-nek erős érlazító hatása van, de nem az érpályában termelődik, hanem az erek körül található idegekből szabadul fel, illetve a vérből is kimutatható. A vasodilatatión kívül az AM-nek diureticus és natriureticus hatása is van, amelyet a glomerulációs filtrációs ráta emelkedése és a distalis tubularis nátrium-visszaszívódás szabályoz.

Szerkezet és molekuláris biológia

Ishimitsu és mtsai fedezték fel, hogy az AM gén a 11-es kromoszóma single locusán található (16). A génszakaszon 4 exon és 3 intron van. Az AM-fehérje a 4-es exonon kódolt. Az AM gén 5' régiója TATA, CATT és GC boxokat tartalmaz, kötőhelyeket a protein 2 (AP2) számára és egy cAMP által regulált helyet. Ezért feltételezik, hogy a génexpresszió szabályozásában a proteinkináz C és a cAMP által szabályozott visszacsatoló mechanizmus játszik szerepet. A transzkripció regulációjában a NF-IL-6 (nukleáris faktor), az AP2 és a TATA box vesz részt. Ez megmagyarázza az AM génexpressziójának növekedését fertőzésekben és szövetsérülésekben. *Kitamura és mtsai a* humán phaeochromocytomasejt génszakaszait feltérképezték és meghatározták az AM előfehérjéjének (prekurzorának) génjét is (23). Az adrenomedullin előfehérjéje (preproadrenomedullin) 185 aminosavból áll és magában foglalja az AM-t meghatározó génszakaszt is. A preproadrenomedullin gén egy másik vasoactiv, 20 aminosavból álló reziduális peptidet is tartalmaz, a proadrenomedullin N-terminal 20 peptidet (PAMP). E peptid indirekt fejti ki vasodilatator aktivitását – praesynapticusan gátolja a simaizomsejteket beidegző adrenerg idegvégződéseket és gátolja a katecholamin-felszabadulást a mellékvesevelőben (38, 52).

Eloszlás

Az AM lehetséges szöveti és vérpályán belüli eloszlását radioimmunoassey-vel és immunhisztokémiai módszerekkel vizsgálták, illetve szöveti AM-mRNS-t mutattak ki reverz transzkripciós PCR-rel (38). Megfigyelték, hogy az immunoreaktív AM több emberi szövetben is kimutatható – beleértve a mellékvesevelőt, a szívet, az aortát, a vesét, az agyat, a tüdőt, az emésztőrendszert, a lépet és a pajzsmirigyet (14). Legmagasabb koncentrációban a mellékvesevelőben található, utána következik a szívpitvar, de itt csak a mellékvesevelőben található koncentráció 3–4%-a mutatható ki. Az emberi agyban legmagasabb koncentrációját a hypophysisben éri el (40). Hasonló eloszlást mutattak ki állatkísérletes modellekben is. AM-mRNS-t tudtak kimutatni különböző emberi szövetekben, beleértve a mellékvesevelőt, a kamrákat, a tüdőt és a veséket. A sejtek közül a tüdőben, a pancreasban, a myocardialis és az érfali endothelsejtekben, a vascularis simaizomsejtekben, a renalis glomerularis és tubularis sejtekben, a juxtaglomerulans sejtekben mutattak ki AM-mRNS-t (23).

Az adrenomedullin inaktiválódása, lebomlása és kiürülése valószínűleg a tüdőn keresztül történik. Az AM végtermékei a vérpályából transsudatióval kerülnek a légtereket bélelő folyadékba (tracheobronchialis szekrétum), majd a mucustranszporttal a légutakon át távoznak. A plazma AM-koncentrációja alacsonyabb az aortában az arteria pulmonalisban mérthez képest (36). A bal pitvarba történő AM-injekció disznóban a szisztémás és pulmonalis artériás középnyomás csökkenéséhez vezetett, míg a jobb pitvarba adott AM-injekció csak a pulmonalis artériás középnyomást csökkentette. Ez azt sugallja, hogy az AM egy része a pulmonalis keringésben first pass mechanizmussal csökken (39).

Plazma és szöveti AM-eloszlások egészséges, illetve kóros állapotokban

Egészséges körülmények között a plazma AM-szint alacsony (2,93 ± 0,32 pmol/l = átlag ± S. E.) (32). A plazma AM féléletidő kb. 22 perc, a metabolikus clearance hányados 27,4 mg/kg/min. Kóros állapotokban, mint például primer hyperaldosteronismusban és hypertoniában a betegség súlyosságával arányosan nő az AM-szint a plazmában (15, 22, 34). Vesekárosodásban az AM-szint 2–3-szorosa a normális értéknek. Amikor egészséges, hypertoniás és vesebeteg egyének adatait összevetették, szignifikáns korreláció volt kimutatható a plazma AM-, noradrenalin-, pitvari natriureticus peptid-, cAMP- és kreatinin-szintje között. E változások nem függtek az életkortól (38). Congestiv szívelégtelenségben a betegség súlyosbodásával együtt emelkedett az AM-értékek, amelyek a kezelés hatására csökkentek. Akut myocardialis infarctusban az AM-értékek 48–72 óra múlva megemelkedtek és 3 hétig a normális értéknél magasabb szinten maradtak.

Patkányban az arteria cerebri media lekötése cerebralis ischaemiát okoz. Az AM az mRNS-expresszió szignifikáns emelkedéséhez vezet: 17,4-szeres emelkedés a normális értékekhez képest 3 órával a lekötés után ($p < 0,05$), 21,7-szeres emelkedés a normális értékekhez képest 6 órával a lekötés után ($p < 0,05$) és 9,6-szoros növekedés a lekötés utáni 15. napig ($p < 0,05$) (viszonyított denzitometriás értékek) (51).

Kimutatták, hogy feltételezett szerepe lehet a tüdő carcinogenezisében és a respiratoricus homeosztázis fenntartásában. Az AM bronchodilatator hatású, amely gátolja az acetilkolin és a hisztamin

által indukált bronchoconstrictiót (19). Pulmonalis hypertensióban szintén magasabb plazmakoncentrációt mértek (28).

Összefoglalásként elmondható, hogy egészséges emberekben az AM plazmakoncentrációja alacsony (2–4 pmol/l), hypertoniában, congestiv szívelégtelenségben, krónikus veseelégtelenségben, szeptikus sokkban és egyes műtétek után a betegség súlyosságának megfelelően emelkedik szintje (53).

Szintézis

Az érendothel szintetizál és szekretál AM-t (45). Ennek a szekrétumnak a mennyisége kevesebb, mint az endothelin 1-é. Az AM-mRNS expressziója az érfali endothelsejtekben 20–40-szeres a mellékveséhez viszonyítva. Az erek simaizomsejtjei szintén termelnek adrenomedullint. Vizsgálták *in vitro*, hogy mely anyagok serkentik és mely anyagok gátolják az AM termelését (38, 47). IL-1, TNF, lipopoliszacharid (LPS), adrenokortikoszteroidok (leginkább a kortizol és kevéssé az aldoszteron, nemi hormonok igen kis hatással) és a retinolsav serkentették a termelést a simaizomsejtekben. Különlegesen erős hatása volt az IL-β-nak és a TNF-α-nak, amelyek mintegy 6-szoros emelkedést idéztek elő 14 órás inkubáció alatt (38). Gyengébb hatásúak voltak: fibroblast növekedési faktor, endothelialis növekedési faktor, thrombocyta-derived növekedési faktor, angiotenzin II, endothelin 1, bradykinin, substance P és a tiroxin. Az AM-termelést igen erősen gátolták: forsokolin (adenilát-cikláz-aktivátor), kb. 30%-kal a trombin és gyengébben gátolta az interferon, VIP (38). Más vizsgálatok bizonyították az IL-1 csoport AM-termelést befolyásoló hatásának fontosságát – az IL-1 kis koncentrációban 3–6 óra inkubációs idő alatt az AM-mRNS-t maximumára emeli (46).

Ezek az *in vitro* adatok, azt sugallják, hogy az endothelium AM-termelése komplex reguláció által több szinten szabályozott. Olyan kóros állapotokban, mint a keringési sokk, az atheromatosus érbetegség vagy a szisztémás fertőzés a keringő AM-szintje emelkedhet.

Receptorok

Ismert az AM azon hatása, hogy megemeli a cAMP szintjét az érfal simaizomsejtjeiben (17). Ez a hatás propranolol vagy indomethacin jelenlétében nem változott, feltételezve, hogy az adrenoreceptortól és ciklooxigenáztól független mechanizmus (6). Az AM számára specifikus kötőhelyeket mutattak ki az endothelsejtek felszínén, melyek CGRP-vel nem voltak gátolhatóak (37). Más helyeken azonban, például a szívben, a cAMP-termelés gátolható volt CGRP-vel. További vizsgálatok különböző molekulatömegű kötőhelyeket találtak a különböző szervekben, melyből azt a következtetést vonták le, hogy az AM-receptor kötőhelyei szerv- és szövet szerint specializálódtak (38).

A patkánytüdőből izolált és molekuláris biológiai módszerekkel meghatározott AM-receptornak 45196 Da tömegű, 7 α-helikális transzmembrán doménje van, amely általános a G-fehérjéhez kötött receptorcsaládban (20). Nemrégiben felfedeztek egy kalcitonin-receptorhoz hasonló receptort (CRLR), amely CGRP és AM-receptorként funkcionál és egy receptoraktivációt-modifikáló protein (RAMP1-2)-függő (31). Az újonnan felfedezett RAMP-fehérje 148 aminosavból áll, egyedülálló transzmembrán domén szerkezettel bír és 3 altípusa van – RAMP1, 2 és 3. A CRLR egy 7 transzmembrán doménből álló receptor, melyhez a RAMP-fehérjék egyike kötődhet. A RAMP-fehérjék szállítják a CRLR-t a plazma-membránba. A RAMP1 a CRLR-rel CGRP-receptort képez, míg a RAMP2 AM-receptort formáz. A RAMP2 gén nagy mennyiségben expresszálódik a szívben, az agyban, a tüdőben, a pancreasban és az immunrendszerben. A lehetséges interakció az AM és a CGRP között egymás receptorain egyelőre nem tisztázott.

Másodlagos hírvivők

Számos vizsgálatnak sikerült kimutatnia, hogy az AM egyes szövetekben és sejtekben dózisfüggően emeli a cAMP koncentrációját, ezért feltételezik, hogy a cAMP az AM-nak a fő másodlagos hírvivője (17, 41). A NO szerepe – mint alternatív jelátviteli út – szintén bizonyítást nyert. Az AM-receptorokhoz adenilát-cikláz kötődik a G-proteinen keresztül, ez szintén dózisfüggő, intracelluláris Ca^{2+}-koncentráció-emelkedés figyelhető meg. Az intracelluláris Ca^{2+}-emelkedés az, amely a továbbiakban serkenti a foszfolipáz-C aktivációján keresztül az arginin NO-vá és citrulinná való átalakítását, inozitol-1,4,5-trifoszfát kialakulásán keresztül. Az NO az érfal simaizomsejtjeiben aktiválja a cGMP-mediált simaizom-kontrakciót (18).

Az adrenomedullin élettani szerepe

Vérnyomáscsökkentő hatása intenzív, hosszan tartó és dózisfüggő patkányban, nyúlban, kutyában, macskában és bárányban. Csökkenti a teljes perifériás rezisztenciát, tágítja a rezisztenciaereket és megnöveli a perctérfogatot (7).

Embereken végzett vizsgálatokban egészséges önkéntesek artériás középnyomását szignifikáns mértékben csökkentette (27). N-G-monometil-L-arginin – az NO hamis szubsztrátjának infúziója – gátolta az AM ezen hatását (2).

Az AM gátolja a szívben kontraktilis faktorok, mint például az endothelin termelődését és felszabadulását (25). Kimutatták antiproliferatív és migrációt gátló hatását is emberi coronaria-simaizomsejtekben (13). Az antiproliferatív hatást mesangialis sejtkultúrákban igazolták. Az AM gátolja az apoptosist az endothelsejtekben és ezáltal véd a patológiás vascularis remodelling ellen (21). A direkt szívhatások közé tartozik a pozitív ino- és kronotrop hatás, amely még szignifikáns perifériás hypotensiónál is érvényesül és nem gátolható α- vagy β-adrenerg blokáddal (48).

Az AM a cardiomyocyták hipertrófiáját gátolhatja. Állatkísérletek során, AGII-vel előidézett szívhipertrófiában emelkedett AM-gén expressziót találtak a szívben (8). Újszülött patkány cardiomyocyta-sejtkultúrát vizsgálva, kimutatták, hogy angiotenzin II-vel (AGII), illetve egyéb szívhipertrófiát indukáló növekedési faktorokkal kezelve e sejteket, az általuk termelt AM gátolta a de novo proteinszintézist (50). Ezen eredmény feltételezi az AM szabályozó szerepét a szívhipertrófia gátlásában (49). Patkány szívkamra AM-szintjét vizsgálva, azt találták, hogy a bal kamra AM-szintje a szívhipertrófia kifejlődésével időben korrelálva emelkedett (33). Immunhisztokémiával bizonyították, hogy az AM-et a hipertrofizált szívizomsejtek termelik. Bizonyították azt is, hogy az ACE-gátlók csökkentik az AM-szinteket és a bal kamrahipertrófiát is. Az exogén AM enyhítette a bal kamrahipertrófiát, ami arra utal, hogy az emelkedett AM-szint a bal kamrahipertrófia regressziójának irányában hat.

Vesehatások: feltehetőleg parakrin hatásánál fogva emeli a vese vérátáramlását, a só és a vizelet kiválasztását (12). A mesangialis sejtekben emeli a cAMP-szintet, gátolja a mitogenesist és az endothelin-termelést. A juxtaglomerularis sejtekben viszont dózisfüggően serkenti a renintermelést és -felszabadulást.

Mellékvese: a mellékvesevelőben a PAMP gátolja a katecholamin-felszabadulást. Az AM és a PAMP egyaránt gátolja az angiotenzin II által stimulált aldoszteron-szekréciót (20).

Pancreas: AM-expressziót mutattak ki inzulint termelő β-sejtekben. Az AM dózisfüggően gátolja az inzulinszekréciót patkány izolált szigetekben. Intravénás AM-injekció humán vizsgálatban csökkentette a plazma inzulinszintjét és növelte a plazmaglükóz-szintet. Ezért feltételezik, hogy az AM-nek az inzulinszekrécióban és a glükóz-metabolizmusban is van reguláló szerepe (29).

Hypophysis: intravénás AM csökkenti a keringő ACTH szintjét, melyből arra következtettek, hogy közvetlenül gátolja az elülső hypophysisben az ACTH-szekréciót. Dózisfüggően gátolja mind a bazális, mind a CRH által serkentett ACTH-felszabadulást. A PAMP csak a bazális ACTH-szekréciót gátolja (38).

Agy: a hypothalamus területén lokalizálták AM-pozitív neuronokat. Valószínűleg autokrin módon hat – csökkenteni tudja a hyperosmolaritas vagy hypovolaemia miatt növekedett vazopresszin-szintet. Serkentő hatással van a cerebralis véráramlásra, a kollaterális hálózat növelésével (54).

A tényleges hatások tisztázására *Kurihara és mtsai* génsebészeti módszerekkel AM-gént ültettek megtermékenyített egér petesejt nucleusába és az így létrehozott transzgenikus állaton

vizsgálták az adrenomedullin-termelést az érpályában. Ezekben az egerekben 8,5-szeres volt az AM-termelés mind az aorta endothelsejtjeiben, mind az ér simaizomsejtjeiben. A kontrollcsoporthoz képest ezen állatok vérnyomása csökkent, de a szívfrekvenciában nem volt különbség. A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az endothelium által termelt, krónikusan emelkedett AM hypotensiót okoz (26).

Adrenomedullin cukorbetegségben

Hayasi és mtsai rossz szénhidrát-anyagcseréjű, de más betegségben nem szenvedő cukorbetegekben magasabbnak találták a plazma adrenomedullin-szintjét (11). Ugyanezen szerzők további vizsgálatokban emelkedettnek találták az AM-mRNS-szinteket magas glükóztartalmú ér- és simaizomsejt-kultúrában és kísérletesen diabeteses patkányok aortájában. Feltételezik, hogy a plazma AM-szintjének emelkedését a hyperglykaemia indukálta, azáltal, hogy fokozott endothelialis AM-expressziót eredményez. Ez bizonyítékul szolgálhat a hyperglykaemia és a vascularis funkciók közötti kapcsolatra. *Natamura és mtsai* a 2-es típusú diabetes mellitusban fellépő késői szövődmények és a plazma AM-szintek közötti összefüggéseket vizsgálták (35). Megállapították, hogy ebben a betegcsoportban a plazma glükózkoncentrációja nem befolyásolta az AM-szintet, ugyanakkor a késői szövődményekkel, így a diabeteses nephropathia és retinopathia súlyosságának fokával együtt változtak a plazma adrenomedullin-szintek. Pozitív korreláció volt kimutatható a szérumkreatininszint, a fehérjeürítés, a szisztolés vérnyomás és a plazma-adrenomedullin-szint között. Feltételezik, hogy a microangiopathia fokától függő, emelkedett adrenomedullinszint az endotheliumból származik és központi szerepet játszhat cukorbetegekben a microvascularis zavarok megelőzésében. Szintén a plazma-adrenomedullin-szint és a microvascularis szövődmények kapcsolatával foglalkoztak 1-es típusú cukorbetegekben *Garcia-Unzueta és mtsai* (9). Azokban a betegekben, akik renalis insufficientiában szenvedtek, emelkedettnek találták a plazma-adrenomedullin- és cAMP-szintjét. Az AM és a cAMP között – amely másodlagos hírvivőként szerepet tölt be a keringési rendszer szabályozásában – lévő pozitív korreláció támogatja azt a hipotézist, hogy az adrenomedullin aktív szabályozó szerepet tölt be a vasoregulatióban. Elősegíti a natriuresist és valószínűleg gátolja a thrombocytaaggregációt, ezzel mintegy „kivédi" a vasoconstrictiót. A vizsgált betegekben a cukorbetegség fennállásának időtartama szoros összefüggést mutatott a plazma AM-szintjével, a betegség időtartamával párhuzamosan emelkedett a plazma adrenomedullin szintje. *Garcia-Unzueta és mtsai* ezért arra következtettek, hogy az emelkedő adrenomedullin-szint a cukorbetegségben megjelenő endothelialis diszfunkció késői jele lehet.

Mindezen védőhatásokkal ellentétben *Martínez* felveti, hogy egyes esetekben a 2-es típusú cukorbetegség okaként szerepelhet az emelkedett adrenomedullin-koncentráció (30). Kísérletesen cukorbetegekké tett patkányokon AM-befecskendezés hyperglykaemiát okozott, míg AM-antitest befecskendezése csökkentette a vércukorszintet. Ez az eredmény azt sugallja, hogy az AM-szint változtatása egy újabb kezelési út lehet egyes diabeteses betegek terápiájában. Az AM és a hozzá kapcsolódó peptidek szabályozzák az inzulin és más hormonok, például a katecholaminok, az adrenokortikotropinok, az aldoszteron és a pitvari natriureticus peptid felszabadulását. Ezek a hatások egy specifikus membránreceptoron keresztül valósulnak meg, amely adenilát-ciklázt aktivál és szabályozza a Ca^{2+}-beáramlást a célsejtekbe. Ez a receptor patkány pancreason is kimutatható *in situ* hibridizációs módszerekkel és nagy számban expresszálódnak a Langerhans-sziget β-sejtjein is. További kutatások igazolták azt is, hogy az AM ellen termelt antitest emeli az inzulinszekréciót az AM semlegesítésén keresztül (30). Ezek a megfigyelések vezették a szerzőket ahhoz a következtetéshez, hogy az AM feltehetőleg közreműködik a károsodott β-sejt-funkciók kialakulásában 2-es típusú diabetesben. Az eddigi egyetlen hatékony AM-antagonista, egy monoklonális antitest – IgA. A további kutatások új antagonistákat állítanak elő, például az AM molekula karboxi vége (AM 22–52) és egy középső szakasza (AM 16–31) ellen termelt antitestek, úgy tűnik, hogy gátolják az adrenomedullin hatásait (1, 3). Egy új és hatékony antagonista felfedezése a gyógyszeres terápia alapját jelentheti, különösen azokban a betegekben, akik magas koncentrációban termelnek adrenomedullint. Ellentétes adatok szólnak a hyperglykaemia és az AM-expresszió közti okokozati kapcsolatról. *Hayashi és mtsai* úgy gondolják, hogy a hyperglykaemia emeli az endothelium AM-expresszióját egy proteinkináz-C függő úton és ennek megfelelően cukorbetegekben az emelkedett plazma-AM-szint a glükóz indukálta vascularis AM-expresszióból származik (10). Feltételezik az AM károsító szerepét a cukorbetegség késői szövődményeinek kialakulásában és ezáltal génexpressziójának csökkentése új terápiás lehetőséget jelenthet ezen szövődmények kezelésében.

A plazma AM-szintje és a diabeteses szövődmények közti összefüggést kutatva *Garcia-Uzueta és mtsai* (9) nem találtak különbséget az AM-szintben a hyperglykaemiás betegekben hypoglykaemiással összehasonlítva, sőt nem találtak összefüggést a plazma glükóz-, a HbA1C és az adrenomedullin szintje között. Feltételezik, hogy a metabolikus kontroll nem befolyásolja cukorbetegekben az AM-szinteket.

Konklúzió

A diabetes mellitus leggyakoribb szövődménye az atherosclerosis. Kialakulása a mai napig nem tisztázott. Az utóbbi évek kutatási eredményei azt mutatják, hogy az endothelialis diszfunkció az érszövődmények kialakulásának első lépése lehet, a pontos mechanizmus azonban nem ismert. A folyamat kialakulásának tisztázása közelebb vihet nemcsak az érelmeszesedés kialakulásának pontosabb megértéséhez, de annak kezeléséhez is. Ha korai stádiumban lehetőségünk nyílik a terápiás beavatkozásra, akkor cukorbetegségben az érszövődmények miatti morbiditás, ill. mortalitás jelentősen csökkenne, javulna a betegek életminősége.

Számos faktort ismerünk már, amelyek vasoconstrictiót, ill. vasodilatatiót okoznak és ezáltal az endothelialis diszfunkció kialakulásában szerepelhetnek. Az adrenomedullin az utóbbi években felfedezett, jól vizsgálható peptidmolekula. Az AM és a PAMP sokrétű endokrin-feladatot lát el a különböző szövetekben, főként az elektrolit és a folyadék-homeosztázis fenntartásában. Egészséges emberek-

ben vasodilatator, vérnyomáscsökkentő hatásúak, plazmakoncentrációjuk alacsony. Hypertensióban, congestiv szívelégtelenségben, krónikus vesebetegségben szintjük a betegség súlyosságának megfelelően emelkedik. Feltételezik, hogy ezek a peptidek mintegy fiziológiás kompenzálásként szabadulnak fel kóros állapotokban. Az eddigi kutatások, arra utalnak, hogy a diabetes során kialakuló angiopathiákban a vasoconstrictor faktorok szintje, ill. termelődése fokozódik és az EDRF (NO) szintje csökken. Az adrenomedullin, mint vasodilatator molekula, elvileg védi az érfalat. Felderítetlen, hogy cukorbetegségben az endotheliumból származó megnövekedett adrenomedullin-termelés kompenzatorikus mechanizmus része-e, vagy részt vesz a cukorbetegség szövődményeinek kialakulásában. Az eddigi eredmények tükrében egyelőre az állítható biztosan, hogy kapcsolat van az AM-termelés, a megváltozott vascularis funkciók és a cukorbetegség között. Ha az adrenomedullin kóros szerepe igazolódik cukorbetegségben, az endothelium-függő AM-termelés csökkentése új terápiás lehetőségként kínálkozik a cukorbetegség késői szövődményeinek kezelésében.

A munka „A hepatológia immunológiai és szabadgyökös vonatkozásai" Ph.D. program „A diabetes mellitussal kapcsolatban kialakuló késői szövődmények pathomechanizmusának vizsgálata" alprogramja keretében, a 245/2000. számú ETT és T 025920/1998-2000. számú OTKA pályázatok és a Zsigmond Diabetes Alapítvány támogatásával készült.

IRODALOM:

1. *Aiyar, N., Disa, J., Feurstein, G. Z. és mtsai:* Adrenomedullin receptor characterization using the selective antagonist adrenomedullin (22–52). FASEB. J., 1996, *10,* A686. – 2. *Champion, H. C., Bivalacqua, T. J., Friedman, D. E. és mtsai:* Nitric oxide release mediates vasodilator responses to endomorphin 1 but not nociceptin/OFQ in the hindquarters vascular bed of the rat. Peptides, 1998, *19,* 1595–1602. – 3. *Champion, H. C., Friedman, D. E., Lambert, D. G. és mtsai:* Adrenomedullin (16–31) has pressure activity in the rat but not in the cat. Peptides, 1997, *18,* 133–136. – 4. *Cleland, S. J., Petrie, J. R., Ueda, S. és mtsai:* Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1998, *25,* 175–184. – 5. *De Fronzo, R. A., Ferrannini, E.:* Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 1991, *14,* 173–194. – 6. *Eguchi, S., Hirata, Y., Kano, H. és mtsai:* Specific receptors for adrenomedullin in cultures rat vascular smooth muscle cells. FEBS Let., 1994, *340,* 226–230. – 7. *Eto, T., Kitamura, K., Kato, J.:* Biological and clinical roles of adrenomedullin in circulation control and cardiovascular diseases. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1999, *26,* 371–380. – 8. *Földes, G., deChâtel, R., Tóth, M. és mtsai:* Increased cardiac gene expression of adrenomedullin in AII induced cardiac hypertrophy in normal and adrenalectomized rats. J. Mol. Cel. Card., 1999, *31,* XX. Meeting of the International Society for Heart Research, European Section. – 9. *Garcia-Unzueta, M., Pesquera, B., Amado:* Plasma adrenomedullin levels in Type 1 Diabetes: Relationship with clinical parameters. Diabetes Care, 1998, *21,* 999–1003. – 10. *Hayashi, M., Shimosawa, T., Fujita, T.:* Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, *258,* 453–456. – 11. *Hayashi, S., Isaka, Y., Fujita, F.:* Plasma adrenomedullin in diabetes. Lancet, 1997, *350,* 1449–1450. – 12. *Hirata, Y., Hayakawa, H., Suziki, Y. és mtsai:* Mechanism of adrenomedullin-induced vasodilatation in the rat kidney. Hypertension, 1995, *25,* 790–795. – 13. *Horio, T., Kohno, M., Kano, H. és mtsai:* Adrenomedullin as a novel antimigration factor of vascular smooth muscle cells. Circ. Res., 1995, *7,* 660–664. – 14. *Ichiki, Y., Kitamura, K., Kangawa, K. és mtsai:* Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. FEBS Let., 1994, *338,* 6–10. – 15. *Ishimitsu, T., Nishikimi, T., Saito, Y. és mtsai:* Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. Clin. Inv., 1994, *94,* 2158–2161. – 16. *Ishimitsu, T., Kojima, M., Kangawa, K. és mtsai:* Genomic structure of human adrenomedullin gene. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, *203,* 631–639. – 17. *Ishizaka, Y., Tanaka, M. és mtsai:* Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, *200,* 642–646. – 18. *Jougasaki, M., Burnett, J. C. Jr.:* Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. Life Sci., 2000, *66,* 855–872. – 19. *Kanazawa, H., Kamoi, H., Kawaguchi, T. és mtsai:* PAMP is a novel inhibitor of the tachykinin release in the airway of guinea pigs. Am. J. Phys., 1997, *272,* 1066–1069. – 20. *Kapas, S., Catt, K. J., Clark, A. J. L.:* Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. J. Biol. Chem., 1995, *270,* 25344–25347. – 21. *Kato, H., Shichiri, M., Marumo, F. és mtsai:* Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells. Endocrinol., 1997, *138,* 2615–2620. – 22. *Kato, J., Kitamura, K., Matsui, E. és mtsai:* Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential or malignant hypertension. Hypertension Res., 1993, *22,* 61–65. – 23. *Kitamura, K., Sakata, J., Kangawa, K. és mtsai:* Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, *194,* 720–725. – 24. *Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M. és mtsai:* Adrenomedullin: a novel hypotensiv peptide isolated from human pheocromocytoma. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, *192,* 553–560. – 25. *Kohno, M., Yasunari, Y., Yokokawa, K. és mtsai:* Interaction of adrenomedullin and platelet derived growth factor on the production of endothelin. Hypertension, 1996, *27,* 663–667. – 26. *Shindo, T., Kurihara, H., Maemura, K. és mtsai:* Hypotension and resistance to lipopolysaccharide-induced shock in transgenic mice overexpressing adrenomedullin in their vasculature. Circulation, 2000, *101,* 2309-2316 – 27. *Lewis, L. K., Charles, C. J., Smith, C. J. és mtsai:* Adrenomedullin: biological actions, breakdown and radioimmunoassay. COE International Symposium. The 10th Japan Symposium on ANP (Abstract O-27) National cardiovascular Center, Osaka, 1995. – 28. *Martínez, A., Miller, M. J., Unsworth, E. J. és mtsai:* Expression of adrenomedullin in normal human lung and in pulmonary tumor. 1995, *136,* 4099–4105. – 29. *Martínez, A., Weaver, C., Lopez, J. és mtsai:* Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. Endocrinol., 1996, *137,* 2626–2632. – 30. *Martínez, E., Bhathena, B., Macri, C.:* Is adrenomedullin a causal agent in some cases of type 2 diabetes? Peptides, 1999, *20,* 1471–1478. – 31. *McLatchie, L. M., Fraser, N. J., Main, M. J.:* RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. Nature, 1998, *393,* 333–339. – 32. *Meeran, K., O'Shea, D., Upton, P. D. és mtsai:* Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82,* 95–100. – 33. *Morimoto, A., Nishikimi, T., Yoshihara, F. és mtsai:* Ventricular adrenomedullin levels correlate with the extent of cardiac hypertrophy in rats. Hypertension, 1999, *33,* 1146–1152. – 34. *Nakamura, M., Yoshida, H., Makita, S. és mtsai:* Potent and long-lasting vasodilator effects of adrenomedullin in humans: Comparisons between normal subjects and patients with chronic heart failure. Circulation, 1997, *95,* 1214–1221. – 35. *Nakamura, M., Honda, H., Ishikaw, I. és mtsai:* Plasma adrenomedullin levels in patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Close relationship with diabetic complications. Endocrine, J., 1998, *45,* 241–246. – 36. *Nishikimi, T., Kitamura, K., Saito, Y. és mtsai:* Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. Hypertension, 1994, *24,* 600–604. – 37. *Owji, A. A., Smith, D. M., Coppock, H. A. és mtsai:* An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. Endocrinol., 1995, *136,* 2127–2134. – 38. *Richards, A. M., Nicholls, M. G., Lewis, L. és mtsa:* Adrenomedullin. Clin. Sci., 1996, *91,* 3–16. – 39. *Sabates, B., Granger, T., Choe, E. és mtsai:* Adrenomedullin is inactivated in the lungs of neonatal piglets J. Pharm. Pharmacol., 1996, *48,* 578–580. – 40. *Satoh, F., Takahashi, K., Muramaki, O. és mtsai:* Adrenomedullin in human brain, adrenal glands and tumor tissues of pheochromocytoma ganglioneuroblastoma and neuroblastoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *80,* 1750–

1752. – 41. *Shoji, H., Minamino, N., Kangawa, K. és mtsa:* Endotoxin markedly elevates plasma concentration and gene transcription of adrenomedullin rat. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, *215,* 531–537. – 42. *Sobel, B. E.:* Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. Am. J. Cardiol., 1999, *84,* 37J–41J. – 43. *Sowers, J. R., Epstein, M.:* Diabetes Mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: An update. Hypertension, 1995, *26,* 869–879. – 44. *Stehluwer, C. D. A., Schaper, N. C.:* The pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus: one voice or many? Eur. J. Clin. Inv., 1996, *26,* 535–543. – 45. *Sugo, S., Minamino, N., Kangawa, K. és mtsai:* Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, *201,* 1160–1166. – 46. *Sugo, S., Minamino, N., Shoji, H. és mtsai:* Interleukin I, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, *207,* 25–32. – 47. *Sugo, S., Minamino, N., Shoji, H. és mtsai:* Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, *203,* 719–726. – 48. *Szokodi, I., Kinnunen, P., Tavi, P. és mtsai:* Evidence for cAMP independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. Circul., 1998, *97,* 1062–1070. – 49. *Toshihiro, T., Johji, K., Kitamura, K. és mtsai:* Adrenomedullin: A possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes. Hypertension, 1998, *31,* 505–510. – 50. *Tsuruda, T., Kato, J., Kitamura, K. és mtsai:* An autocrine or a paracrine role of adrenomedullin in modulating cardiac fibroblast growth. Cardiovasc. Res., 1999, *43,* 958–967. – 51. *Wang, X., Yue, T. L., Barone, F. C. és mtsai:* Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, *92,* 11480–11484. – 52. *Washimine, H., Kitamura, K., Ichiki, Y. és mtsai:* Immunoreactive proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in human tissue, plasma and urine. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, *202,* 1081–1087. – 53. *Willis, K., Samson,:* Adrenomedullin. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 1998, *5,* 199–204. – 54. *Yokoi, H., Arima, T., Kondo, K. és mtsai:* Intracerebroventricular injection of adrenomedullin inhibits vasopressin release in conscious rat. Neurosci. Letters., 1996, *216,* 65–67.

(Ruzicska Éva dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

Fontos értesítés olvasóink és szerzőink számára

Az Orvosi Hetilap Szerkesztőségének címe *2001. május 1-jétől* megváltozott.

***Az új cím:* 1054 Budapest, Zoltán u. 8. V. em.**

1245 Budapest 5., Pf.: 1012 · Tel.: 36 (1) 331-0781 · Fax.: 36 (1) 312-2450 · E-mail: medkiad@mail.matav.hu

Kérjük, hogy a jelzett időponttól kezdve a kéziratokat és valamennyi levelezésüket az új címre juttassák el.

A kézirat szövegét (ha lehetséges az ábrákat, táblázatokat is) kérjük számítógépes formában floppy-n is mellékelni.

Szerkesztőség

***Mihályi Péter:* Magyar egészségügy: diagnózis és terápia**

„Vitairatot tart kezében az Olvasó. Miről szól ez a vita? A versenyről és a szolidaritásról. Arról, hogy a magyar egészségügyben ezek az elvek miként érvényesülnek és miként kellene, hogy érvényesüljenek. Kivel vitatkozik a szerző? Név és cím szerint senkivel. És mégis sokakkal. Leginkább azokkal, akik azt mondják, hogy semmi sincs rendben, de a helyzet megváltoztathatatlan. Azokkal, akik az egészségügy különleges sajátosságaira hivatkozva útját akarják állni a piaci formák legalizálásának, meg azokkal, akik tudatlanság és szellemi restség okán, nem gondolják végig, hova vezetne az egészségügyi piac korlátok nélküli liberalizációja."

„E könyv előtörténetéhez hozzátartozik, hogy 1997/98-ban a Pénzügyminisztérium helyettes államtitkáraként a társadalmi kiadások alakulásáért voltam felelős, és feladatom volt a minisztérium egészségügyi reformkoncepciójának kialakítása is."

„Ha lesz reform, akkor annak fő irányait pénzügyi, államigazgatási és jogi szakapparátusok fogják kialakítani. Ez nem az orvostudomány, az orvostársadalom lebecsülése. Pusztán arról van szó, hogy egy modern jogállamban a kormányzat kezében nincs más eszköz, mint a pénz és a jogalkotás hatalma. Végső soron minden nemes elv, elgondolás és stratégia jogszabályokban és költségvetési táblázatokban ölt testet."

(Szemelvények a könyvből)

Terjedelem: 231 oldal

Ár: **1980.- Ft**

Springer Tudományos Kiadó

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

Springer

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

Az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésének összehasonlító vizsgálata

Szentkereszty Zsolt dr., Kerekes László dr., Hallay Judit dr., Kovács Gábor dr., Bodnár Zsolt drd. és Sápy Péter dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, II. Sebészeti Klinika (igazgató: Sápy Péter dr.)

A szerzők összehasonlítják két különböző periódusban akut nekrotizáló pancreatitis miatt kezelt 97, ill. 24 beteg kezelési eredményeit. Az „A" csoportban 1991. május 31. és 1997. december 31. közötti periódusban, 97 betegnél intenzív kezelés és antibiotikum-prevenció mellett késői necrectomiára és peripancreaticus zárt öblítő drenázsra törekedtek. Jejunalis szondatáplálást csak korlátozott számban 52 betegnél (53,6%), többnyire a második műtét után alkalmaztak. A „B" csoportban 1998. január 1. és 1999. december 31. közötti időtartamban kezelt 24 betegnél minden esetben az intenzív kezeléssel egyidőben antibiotikum-prevenciót, korai nasojejunalis táplálást és szükség esetén CT-vezérelt perkután peripancreaticus drenázst alkalmaztak. Műtéti beavatkozás esetén necrectomiát és peripancreaticus zárt öblítő drenázst végeztek. Az „A" csoportban szignifikánsan több korai műtét történt, mint a „B" csoportban (31, 32,0% vs. 2, 8,3%; $p < 0,05$). Az „A" csoportban a reoperációk száma is több volt, a betegek 83,5%-ában összesen 91, míg a „B" csoportban csak 75,0%-ban, összesen 18 reoperáció történt. A „B" csoportban a mortalitás kisebb volt (12,5%, n = 3), mint az „A" csoportban (17,5%, n = 17). Az eredményesebb kezelést a szerzők a korai jejunalis táplálás, a CT-vezérelt perkután peripancreaticus drenázs és az antibiotikum-prevenció bevezetésének tulajdonítják.

Kulcsszavak: akut nekrotizáló pancreatitis, korai nasojejunalis táplálás, CT-vezérelt perkután peripancreaticus drenázs, antibiotikum-profilaxis

Treatment of acute necrotizing pancreatitis: a comparative study. The authors compared the therapeutic results of acute necrotizing pancreatitis during two separate time periods involving 97 and 24 patients, respectively. In the group „A", the time period lasted between May 31, 1991 and December 31, 1997. This group consisted of 97 patients, who, in addition to undergoing intensive treatment and antibiotic prophylaxis, later underwent late necrectomy and closed peripancreatic drainage. Jejunal nutrition only occurred in a limited number of 52 patients (53.6%), and was mostly used after a second operation. The group „B" consisted of patients from the time period between January 1, 1999 and December 31, 1999, and consisted of 24 patients treated in each case with intensive treatment in addition to antibiotic prophylaxis, early nasojejunal nutrition, and if necessary CT-guided percutaneous peripancreatic drainage was used. In the case of surgical intervention necrectomy and closed peripancreatic rinsing drainage was used. In group „A", significantly more early operations were performed than in group „B" (31 patients, 32.0% vs. 2 patients, 8.3%). In group „A" the number of reoperations was also higher as a total of 91 (83.5%) were reoperated as compared to group „B" in which a total of 18 (75.0%) reoperations took place. In the group „B", mortality was also lower (12.5%), than in the „A" group (17.5%). The authors attribute the successful therapy to the early jejunal nutrition, CT-guided percutaneous peripancreatic drainage and to the introduction of prophylactic antibiotics.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, early nasojejunal nutrition, CT-guided percutaneous peripancreatic drainage, antibiotic prophylaxis

Az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésében egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az első műtét halasztásának, ill. elkerülésének (5, 17, 18, 21). Magunk és mások tapasztalatai alapján a korai műtétek halálozása magasabb (1, 18, 21).

Tanulmányunk célja volt, hogy összehasonlítsuk az 1998. január 1. és 1999. december 31. közötti időben, új elvek szerint kezelt 24 beteg és az azt megelőző 1991. május 31. és 1997. december 31. közötti időszakban kezelt 97 beteg terápiás eredményeit. Vizsgáltuk a korai és késői műtétek arányát, a szövődményeket, a reoperációk számát és okait, valamint a túlélést.

Rövidítések: ANP = akut nekrotizáló pancreatitis; MOF = multiorgan failure; PD = perkután drenázs; ERCP = endoscopos retrograd cholangiopancreatographia; ARDS = adult respiratoricus distressz-szindróma; DIC = disseminált intravascularis coagulatio

Betegek és módszer

Az „A" csoportba soroltuk azt a 97 beteget, akiket a II. Sebészeti Klinikán 1991. május 31. és 1997. december 31. között, a „B" csoportba azt a 24 beteget, akiket 1998. január 1. és 1999. december 31. között kezeltünk akut nekrotizáló pancreatitis miatt.

A betegek nem és kor szerinti megoszlását az *1. táblázat*ban tüntettük fel. Mindkét csoportban csak azok a betegek szerepeltek, akiket kezdettől fogva klinikánkon kezeltünk, más intézetből átvett betegeket a vizsgálatból kizártuk.

A betegség kialakulásában szereplő leggyakoribb etiológiai faktor a csoportokban, szignifikáns különbség nélkül az alkoholfogyasztás és az epekövesség volt *(2. táblázat)*.

Az *„A" csoportban* (1991. január 1. és 1997. december 31. között) a 97 betegnél a nekrózis kórismézésében UH-vizsgálat valamennyi, kontrasztdúsításos CT-vizsgálat csak az esetek közel felében történt.

1. táblázat: ANP miatt kezelt betegek nem- és kor szerinti megoszlása

	„A" csoport (n=97)	„B"csoport (n=24)
Férfi	74/97 (76,2%)	16/24 (66,6%)
Nő	23/97 (23,8%)	8/24 (33,3%)
Átlagéletkor (év)	46,7 (21-80)	49,9 (27-87)
Férfiak átlagéletkora (év)	42,3	41
Nők átlagéletkora (év)	55,1	58,9

ANP= akut nekrotizáló pancreatitis

2. táblázat: Az ANP etiológiája

Etiológia	„A" csoport (n=97) (%)	„B" csoport (n=24) (%)
Alkoholfogyasztás	71/97 (73,2)	17/24 (70,8)
Epekövesség	21/97 (21,6)	6/24 (25)
Ismeretlen ok	3/97 (3,1)	3/24 (12,5)
ERCP után	2/97 (2,1)	2/24 (8,3)
Baleset		1/24 (4,2)

ANP= akut nekrotizáló pancreatitis; ERCP= endoscopos retrograd cholangiopancreatographia

A diagnózis megállapítása után intenzív kezelést indítottunk. Valamennyi beteg preventív antibiotikum (ceftriaxon-metronidazol, később imipenem) kezelésben részesült.

Korai műtétet akkor indikáltunk, ha akut has tünetei, intenzív kezelés ellenére nem javuló MOF, ill. romló általános állapot alakult ki. Az első műtétet lehetőleg prolongáltuk.

Egy héten túl a műtéti indikációt szeptikus állapot, átmeneti javulást követő állapotromlás és a hasnyálmirigy területén jelenlévő szeptikus góc képezte. Műtét során necrectomiát, a peri- és a retropancreaticus tér feltárását, peripancreaticus drenázst és tartós, zárt bursa omentalis öblítést alkalmaztunk. Biliaris eredet esetén cholecystectomiát, choledocholithiasis gyanújakor EST-t végeztünk. Abban az esetben, ha második reoperáció történt, például újabb necrectomia, tápláló jejunostomiát is készítettünk és enteralis táplálást kezdtünk.

A *„B" csoportban* (1998. január 1. és 1999. december 31.) között a 24 ANP diagnózisához UH- és laboratóriumi vizsgálatok mellett valamennyi esetben kontrasztdúsításos CT-vizsgálat is történt. A kezelés során törekvéseink arra irányultak, hogy az első héten ne operáljunk. E cél érdekében az intenzív terápia (folyadék-elektrolit-háztartás és vérgáz-értékek rendezése, ARDS, MOF, veseelégtelenség kezelése stb.) mellett preventíve antibiotikumot (imipenem) alkalmaztunk. Egy-két napon belül endoszkóp segítségével nasojejunalis táplálószondát helyeztünk be a második jejunum-kacsba, melyen keresztül azonnal megkezdtük az enteralis táplálást. A szükséges táplálék mennyiségét (1500–2000 ml Stresson, Stresson Multifibre, Nutrison Fibre, azaz 25–30 kcal/tskg/nap) fokozatosan, hígítva állítottuk be 4–5 nap alatt. A tápszert 90–100 ml/h cseppszámmal enterális pumpával adagoltuk. Fájdalomcsillapítás és sympathicolysis céljából tartós, magas epiduralis kanült helyeztünk be. Amennyiben a CT-vizsgálat során folyadék-tartalmú üreg ábrázolódott, annak perkután drenázsát végeztük el nem szeptikus esetben is. A behelyezett drénen keresztül bakteriológiai vizsgálatra anyagot vettünk. Korai műtétet csak akut has tünetei miatt végeztünk. Az egy héten túli műtétet szeptikus állapot, intenzív kezelés ellenére nem javuló MOF, ill. peritonitis tünetei miatt indikáltunk. A műtéti kezelés szempontjából hasonló elveket követtünk, mint az „A" csoportban, azonban két esetben retroperitonealis feltárást is alkalmaztunk.

Az „A" és a „B" csoportban is szeptikus nekrózis esetén sorozattenyésztéseket végeztünk. A leggyakoribb kórokozó mindkét csoportban az E. coli, az enterococcusok és a pseudomonas törzsek voltak. E baktériumok közül az E. coli és az enterococcusok imipenemre minden esetben érzékenyek voltak. Ceftriaxonra néhány esetben rezisztenciát észleltünk, ilyenkor célzott antibiotikum-kezelést alkalmaztunk. Pseudomonas törzsek jelenlétekor, ha imipenem-rezisztenciát észleltünk, a kezelést kiegészítettük amikacin adásával.

A két csoport adatait Fisher-féle exact teszt, ill. Student-féle t-próba alkalmazásával hasonlítottuk össze és számoltunk szignifikanciát.

Eredmények

Az „A" csoportban 97 (100%), azaz valamennyi beteg műtétre került. Egy héten belül 31 (32%) beteget operáltunk. A műtétek indikációit a *3. táblázat*ban tüntettük fel. A reoperációk száma 21 betegnél egy, négy betegnél 2, három betegnél 3, egy betegnél 4 és két betegnél 5, összesen 52 volt. A reoperáció okaként szeptikus góc, vérzés, peritonitis és ileus szerepelt *(5. táblázat).*

3. táblázat: ANP miatt *korai műtéttel* kezelt betegek adatai

	„A" csoport (n=97) (%)	„B" csoport (n=24) (%)
Egy héten belüli műtét*	31/97 (31,9)*	2/24 (8,3)*
Műtéti indikáció:		
Romló ált. áll.	18/31 (58,1)	
MOF •	9/31 (29)	
Ismeretlen okú akut has	4/31 (12,9)	2/2
Reoperált betegek	31/31	1/2
Reoperációk száma	52	1
Mortalitás	12/31 (38,7)	
Halálok		
Tüdőgyulladás	5/12	
MOF	4/12	
ARDS	3/12	

MOF•= intenzív kezelés ellenére nem javult MOF;
ANP= akut nekrotizáló pancreatitis; MOF= multi organ failure;
ARDS= adult respiratoricus distressz-szindróma
* szignifikáns különbség: $p<0,05$

4. táblázat: ANP miatt *késői műtéttel* kezelt betegek adatai

	„A" csoport (n=97) (%)	„B" csoport (n=24) (%)
Egy héten túli műtét	66/97 (68,1)	17/24 (70,8)
Műtéti indikáció:		
Szeptikus góc	29/66 (43,9)	10/17 (58,8)
MOF •		3/17 (17,6)
Peritonitis	4/66 (6,1)	
Romló ált. áll.	33/66 (50)	4/17 (23,5)
Reoperált betegek	23/66 (34,8)	9/17 (23,5)
Reoperációk száma	29	17
Mortalitás	5/66 (7,5)	2/17 (11,8)
Halálok		
DIC	3/5 (30)	1/2 (50)
Card-resp. insuff.	1/5 (20)	
Peritonitis	1/5 (20)	
MOF		1/2 (50)
Összmortalitás	17/97 (17,5)	3/24 (12,5)

MOF•= intenzív kezelés ellenére nem javult MOF;
ANP= akut nekrotizáló pancreatitis; MOF= multi organ failure;
DIC= disszeminált -intravascularis coagulatio

5. táblázat: ANP miatt kezelt betegek reoperációinak okai

	„A" csoport (n=97) (%)	„B" csoport (n=24) (%)
Egy héten belül operáltaknál	n= 52	n= 1
Szeptikus góc	48/52 (92,3)	1/2 (50)
Vérzés	2/52 (3,9)	
Peritonitis	2/52 (3,9)	
Egy héten túl operáltaknál	n=29	n=17
Szeptikus góc	19/29(65,5)	8/17 (47,1)
Vérzés	5/29 (17,2)	4/17 (23,5)
MOF •		3,17 (17,7)
Peritonitis	3/29 (10,3)	
Ileus	1/29 (3,5)	
Colonnekrózis	1/29 (3,5)	2/17 (11,8)

MOF•= intenzív kezelés ellenére nem javult MOF;
ANP= akut nekrotizáló pancreatitis; MOF= multi organ failure;

Egy héten túli műtét az „A" csoportban összesen 66 betegnél (68%) történt, a *4. táblázat*ban feltüntetett indikációk miatt. Az egy héten túl operált betegeknél összesen 29 reoperáció történt, 19 betegnél egy és 2–2 betegnél kettő, ill. három alkalommal. A reoperációt szeptikus góc, vérzés, peritonitis, ileus és colonnekrózis indokolta. A colonnekrózis miatt Hartmann-műtétet végeztünk *(5. táblázat)*.

Az „A" csoportban sebészi szövődményt összesen 14 (14,4%) esetben észleltünk. A leggyakoribb komplikáció 7 esetben nagyobb artériás, vénás, ill. diffúz vérzés volt, amelyet ligatura felhelyezésével, ill. tamponálással láttunk el. Egy colonperforációt, amelyik a haránt vastagbél részleges elhalása miatt alakult ki, Hartmann szerint reszekáltunk. Az 5 műtét után kialakult peritonitis miatt újabb necrectomia és a hasüreg átmosása, a belek szétválasztása történt.

Az „A" csoportban az átlagos ápolási idő 59,6 (1–128) nap volt. Összesen 17 beteget vesztettünk el, ez a betegek 17,5%-a. A korai műtétes csoportban a mortalitás 38,7% (n = 12), a késői műtétes csoportban 7,5% (n = 5) volt.

A „B" csoportban a 24 beteg közül összesen 19 (79,1%) beteget operáltunk meg. Korai, egy héten belüli műtétre csak 2 (8,3%) beteg került. Mindkét első műtétet akut has tünetei indikálták *(3. táblázat)*. A két beteg közül egyben később reoperációt is végeztünk szeptikus góc miatt *(5. táblázat)*.

Késői, egy héten túli műtétet a „B" csoportban 17 (70,8%) betegnél végeztünk. E betegek közül nyolcban CT-vezérelt perkután drenázzsal tudtuk a műtét időpontját prolongálni, így sikerült a nekrózis demarkációját kivárni. A műtéti indikációkat a *3. táblázat*ban tüntettük fel. Reoperációt 9 betegnél összesen 17-szer végeztünk, 4 betegnél egyszer, 3 betegnél kétszer és 1–1 betegnél háromszor, ill. négyszer az *5. táblázat*ban feltüntetett indikációk miatt. A haránt vastagbél részleges elhalása miatt Hartmann szerinti reszekció történt.

Összesen 5 (20,8%) beteg nem került műtétre. Három beteg a CT-vezérelt perkután drenázs után, egy beteg csak drenázs nélküli konzervatív kezelésre gyógyult. Egy beteg, akit tüdőödéma tüneteivel vettünk fel klinikánkra és keringése csak időlegesen rendeződött, légzési és keringési elégtelenség miatt meghalt, így műtétet nem tudtunk végezni.

A „B" csoportban a PD során a beavatkozással kapcsolatos szövődményt nem észleltünk. Egy esetben a drén kicsúszott, de azt már nem kellett visszahelyezni.

A műtétre került betegek között 6 sebészi szövődményt észleltünk. Két betegnél a haránt vastagbél részleges elhalása miatt Hartmann szerinti reszekciót, két artériás vérzés miatt az ér aláöltését és két diffúz vérzés miatt tamponálást (Penrose-drén) végeztünk.

A „B" csoportban az átlagos ápolási idő 51,5 nap (2–121) volt. Az összmortalitás 12,5% (n = 3), a nem operált betegek körében 20,0% (n= 1), a késői műtétes csoportban 11,8% (n = 2) volt.

A két csoport között nem és kor szerinti megoszlás, valamint az etiológia tekintetében szignifikáns ($p < 0,05$) különbség nem volt. Az „A" csoportban szignifikánsan ($p < 0,05$) több volt a korai műtét. Ebben a csoportban szignifikánsan ($p < 0,05$) több beteg került reoperációra és magasabb volt a mortalitás. Az ápolási napok számában a két csoport között szignifikáns ($p < 0,05$) különbség nem mutatkozott.

Úgy gondoljuk, hogy a „B" csoportban a korai műtétek és a reoperációk számának csökkenése, a nem operált betegek számának növekedése és a mortalitás csökkenése a vázolt kezelési elveinknek tulajdonítható.

Megbeszélés

Az ANP kezelésének egyik sarkalatos pontja a műtéti indikáció és a műtét optimális időpontjának meghatározása. A konzervatív kezelés eredményességének köszönhetően az utóbbi években a műtét indikációs területe jelentősen beszűkült. A sebészi beavatkozás akut has és több napig tartó konzervatív kezelésre nem javuló MOF, ARDS és a szövődményes, ill. inficiálódott nekrózis kialakulásakor javallt (5, 7, 8, 10, 14, 16–18, 20, 24, 33, 34). Jelentős erőfeszítések történtek a műtét időpontjának prolongálására. Sokan felhívták a figyelmet a korai műtéti kezelés hátrányaira (5, 17, 18, 20, 21, 28, 29). A 7–10. napon belül végzett műtét során a nekrózis demarkálódása még nem fejeződött be, ezért a reoperációk száma nagyobb (18, 21, 28, 29). A műtétek során a nekrózis felülfertőződése jöhet létre. A mortalitás az egy héten belül operált betegek körében lényegesen magasabb (1, 18, 21, 28, 29).

A másik lényeges kérdés a nekrózis felülfertőződésének problémája. A mortalitás oka leggyakrabban a szeptikus szövődmények jelenlétével hozható összefüggésbe (4–8, 10, 13–16, 19, 28, 29). E rettegett szövődmény kivédésére és ily módon a műtét prolongálására számos kezelési lehetőség áll a sebész és intenzív terapeuta számára.

Az első ilyen lehetőség a széles körben alkalmazott és bizonyítottan effektív antibiotikum-profilaxis (10–11, 13–15, 18, 25, 27, 32, 34). Fontos olyan antibiotikum alkalmazása, mely a hasnyálmirigybe jól penetrál, ott magas koncentrációt ér el és hatékony az enteralis kórokozókkal szemben. Ilyen antibiotikum az imipenem, a harmadik generációs cefalosporinok és a fluorokinolonok kombinációja (4, 10, 13–15, 18, 25, 27, 34).

A második lehetőség az ANP-vel kapcsolatos szeptikus állapotok megelőzésére és a műtét időpontjának prolongálására a korai enteralis táplálás alkalmazása.

Ismert, hogy az inficiálódott pancreatitis létrehozásában szerepet játszó kórokozók gyakorlatilag megegyeznek a bélrendszerben találhatókkal (12, 15, 19–22, 25, 27, 30, 31, 34). A totális parenteralis táplálás hatására a bélbolyhok atrófiája

alakul ki, a bélfal vérkeringése romlik és permeabilitása fokozódik. E tényezők elősegítik az enteralis baktériumok transzlokációját, a steril pancreaselhalás felülfertőződését. Tény, hogy az enterális táplálás mindezek ellen védelmet nyújt és emellett kedvező immunológiai hatása is van (12, 19, 25, 31–33). A jejunalis-enteralis táplálás nem fokozza a hasnyálmirigy exokrin tevékenységét, így kiválóan alkalmas az ANP-s betegek táplálására (6, 12, 18, 19, 25, 30, 31).

Mások véleményével egyetértve súlyos hasnyálmirigygyulladásban minden esetben a korai nasojejunalis táplálást részesítjük előnyben.

A nekrózis felülfertőződésének elkerülésére, a műtét időpontjának minél későbbre halasztására, vagy annak elkerülésére a harmadik, „félkonzervatív" lehetőség a CT-vezérelt perkután peripancreaticus drenázs. Amennyiben ANP esetén CT-vizsgálat során folyadékdenzitású terület észlelhető a hasnyálmirigy környékén, számos szerző annak drenázsát javasolja (2, 6, 9, 22, 34). E kezelés hatására bizonyos esetekben a betegség műtét nélkül is gyógyítható (1, 3, 6, 9, 11, 22, 23, 26, 34). Beteganyagunkban a „B" csoportban 3 ilyen módon kezelt betegünk műtét nélkül gyógyult. A beavatkozás másik előnye, hogy lehetőséget nyújt a műtét időpontjának halasztására (9, 22, 34). PD alkalmával lehetőség nyílik antibiotikum-érzékenységre mintát venni, mely a későbbi célzott antibiotikus kezelés miatt nélkülözhetetlen (1, 2, 6, 26). Vastag dréneken keresztül mosással történő törmelék-eltávolítással *Echenique* jó eredményekről számolt be (6). Amennyiben a PD ellenére a betegség javulást nem mutat, a fenti indikációk mellett a műtéti kezelés javasolt (9, 22, 34). Egyes szerzők szerint a PD hátránya, hogy a kezelés során a nekrózis felülfertőződése jöhet létre (26).

Az említett három, terápiás, ill. preventív tevékenység természetesen egymásnak nem alternatívája, hanem egymás mellett alkalmazható lehetőség. Magunk úgy véljük, hogy az antibiotikum-profilaxis és a korai enteralis táplálás minden esetben nélkülözhetetlen az ANP kezelésében, míg a PD olyan lehetőség, mely a CT-vizsgálat során észlelt peripancreaticus folyadék evakuálására alkalmas és ilyen esetben első beavatkozásként indokolt. A műtéti kezelés csak konzervatív terápiával egyensúlyban nem tartható ARDS, MOF, a szövődményes, ill. inficiálódott nekrózis kezelésére javasolt.

IRODALOM: 1. *Adams, D. B., Harvey, T. S., Anderson, M. C.:* Percutaneous catheter drainage of infected pencreatic and peripancreatis fluid collections. Arch. Surg., 1990, *125*, 1554–1557. – 2. *Aultman, D. F., Bilton, B. D., Zibari, G. B. és mtsai:* Non-operative therapy for acute necrotizing pancreatitis. Am. Surg., 1997, *63*, 1114–1118. – 3. *Balthazar, E. J., Freeny, P. C., van Sonnenberg, E.:* Imaging and intervention in acute pancreatitis. Radiology, 1994, *193*, 297–306. – 4. *Büchler, M., Malfertheiner, P., Friess, H. és mtsai:* Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterol., 1992, *103*, 1902–1908. – 5. *Büchler, M., Uhl, W., Beger, H. G.:* Surgical strategies in acute pancreatitis. Hepato-Gastroenterol., 1993, *40*, 563–568. – 6. *Echeniquie, A. M., Sleeman, D., Yrizzary, J. és mtsai:* Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. J. Vasc. Interv. Radiol., 1998, *9*, 565–571. – 7. *Farkas Gy., Márton J., Szederkényi E. és mtsai:* Inficiálódott nekrotizáló pancreatitis sebészi kezelése. Magy. Seb., 1999, *52*, 103–106. – 8. *Farkas Gy., Márton J., Mándi Y. és mtsai:* Inficiálódott nekrotizáló pancreatitis komplex kezelése. Orv. Hetil., 1998, *139*, 2235–2240. – 9. *Freeny, P. C., Hauptmann, E., Althaus, S. J. és mtsai:* Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis. Techniques and results. AJR, 1998, *170*, 969–975. – 10. *Friess, H., Silva, J. C., Uhl, W. és mtsai:* Acute pancreatitis: The role of infection. Dig. Surg., 1996, *13*, 357–361. – 11. *Gambiez, L. P., Denimal, F. A., Porte, H. L. és mtsai:* Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis collections. Arch. Surg., 1998, *133*, 66–72. – 12. *Hallay J., Kovács G., Szatmári K. és mtsai:* Táplálltsági állapot és immunológiai paraméterek változása nasojejunalis szondán át táplált, akut pancreas necrosisban szenvedő betegekben. Táplálkozás-Allergia-Diéta, 2000, *5*, 24–29. – 13. *Ho, H. S., Frey, C. F.:* The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Arch. Surg., 1997, *132*, 487–492. – 14. *Isenmann, R., Büchler, M. W.:* Infection and acute pancreatitis. Br. J. Surg., 1994, *81*, 1707–1708. – 15. *Isenmann, R., Büchler, M. W., Friess, H. és mtsai:* Antibiotics in acute pancreatitis. Dig. Surg., 1996, *13*, 365–369. – 16. *Isenmann, R., Rau, B., Beger, H. G.:* Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. Br. J. Surg., 1999, *86*, 1020–1024. – 17. *Jakab F., Nagy P., Sugár I. és mtsai:* A súlyos pancreatitis kezelésének kardinális kérdései. Magy. Seb., 1996, *49*, 323–333. – 18. *Kerekes L., Szentkereszty Zs., Kovács Gy. és mtsai:* APACHE-II és Ranson-féle pontrendszer alkalmazása az akut necrotizáló pancreatitis prognosztizálásában a kezelési eredmények tükrében. Magy. Seb., 1999, *52*, 33–37. – 19. *Kotani, J., Usami, M., Nomura, H. és mtsai:* Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. Arch. Surg., 1999, *134*, 287–292. – 20. *Magyar A., Flautner L., Forgács A.:* Új tendenciák a pancreas sebészetében. Magy. Seb., 1998, *51*, 331–335. – 21. *Mier, J., Leque-de León, E., Castilló, A. és mtsai:* Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. Am. J. Surg., 1997, *173*, 71–75. – 22. *Mithöfer, K., Mueller, P. R., Warshaw, A. L.:* Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. World J. Surg., 1997, *21*, 162–168. – 23. *Mueller, P. R.:* Percutaneous drainage of pancreatic necrosis: Is it ecstasy or agony? AJR, 1998, *170*, 976–977. – 24. *Nordback, I., Paajanen, H., Scand, J.:* Prospective evaluation of a treatment protocol in patients with severe acute necrotizing pancreatitis. Eur. J. Surg., 1997, *163*, 357–364. – 25. *Oláh A., Pardavi G., Belágyi T.:* Korai jejunális táplálás akut pancreatitisben: A szeptikus szövődmények és a sokszervi elégtelenség megelőzésének lehetősége? Magy. Seb., 2000, *53*, 7–12. – 26. *Paye, F., Rotman, N., Radier, C. és mtsai:* Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis. Br. J. Surg., 1998, *85*, 755–759. – 27. *Powell, J. J., Miles, R., Siriwardena, A. K.:* Antibiotic prophylaxis in initial management of severe acute pancreatitis. Br. J. Surg., 1998, *85*, 582–587. – 28. *Sápy P., Asztalos L., Uray É. és mtsai:* Az akut pancreatitis kezelési lehetőségei, eredményeink. Orvosképzés, 1988, *63*, 203–212. – 29. *Sápy, P., Antalffy, J., Balázs, Gy.:* Die Rolle der Peritoneallavage in der chirurgischen Behandlung der akuten Pankreatitis. Zentralb. Chir., 1998, *114*, 96–106. – 30. *Sápy, P., Furka, I., Fábián, E. és mtsai:* Experimental study of parenteral nutrition and of the exocrine function of the pancreas. Act. Chir. Hung., 1990, *31*, 145–150. – 31. *Simpson, W. G., Marsano, L., Gates, L.:* Enterális mesterséges táplálás akut alkoholos pancreatitisben. Orvostovábbképző Szemle, különszám 1997, tavasz 10–13. old. – 32. *Sutton, R., Slavin, J. P., Ghaneh, P. és mtsai:* Újabb szempontok a hasnyálmirigy betegségeivel kapcsolatban. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, *11*, 33–36. – 33. *Tsiotos, G. G., Luque-de León, E., Söreide, J. A. és mtsai:* Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. Am. J. Surg., 1998, *175*, 91–98. – 34. *Widdison, A. L., Karanjia, N. D.:* Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. Br. J. Surg., 1993, *80*, 148–154.

(Szentkereszty Zsolt dr., *Debrecen*, Móricz Zsigmond krt. 22. 4004)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

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

13-as trisomia praenatalis diagnózisának megerősítése comparativ genomialis hybridisatio (CGH) módszerrel

Marton Tamás dr., Angela Thein dr.[1], Bán Zoltán dr., Peter Soothill dr.[1], Oroszné Nagy Judit és Papp Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Papp Zoltán dr.)
University of Bristol, Fetal Medicine Research Unit, St. Michael's Hospital (igazgató: Peter Soothill dr.)[1]

Genetikai amniocentesissel igazolt 13-as trisomia miatt került sor vetélésindukcióra az 50 éves betegnél. A magzat cyclopiát, proboscist és semilobaris holoprosencephaliát mutatott, mely megfelelt a Patau-kór fenotípusos megjelenésének. Fagyasztott májszövetből DNS-t extraháltak, majd comparatív genomialis hybridisatióval (CGH) reprodukálták a citogenetikai vizsgálat során kapott diagnózist. A CGH a 90-es években Kallioniemi és munkatársai által leírt módszer, melyet eleinte rákkutatásban használtak kiegyensúlyozatlan kromoszóma-elváltozások igazolására. Az utóbbi években egyre inkább alkalmazzák a genetikai diagnosztikában is. Jelentős eredményt azokban az esetekben várhatunk a módszer alkalmazásától, amelyekben a kromoszómatöbblet vagy -hiány a hagyományos citogenetikai módszerrel nem mutatható ki, vagy azért, mert a szövetek tenyésztésre már nem alkalmasak (például postmortalis anyagból), vagy pedig azért, mert a kromoszómaelváltozás mérete miatt nem látható. További előnye, hogy egy vizsgálattal a teljes genomra vonatkozó információ nyerhető. A CGH módszerének az alapja fluoreszcens in situ hibridizáció, amelyben egy ép kromoszómákat tartalmazó célmetafázisra hibridizáltatnak zöld és vörös fluoresceinnel jelölt, emésztett genomiális DNS-t. Számítógépes program segítségével elemzik a zöld/vörös-arányt a kromoszómák mentén. Az arány zöld irányba történő elmozdulása genetikai többletre, míg vörös irányba történő elmozdulása deletióra utal. Esetismertetésükkel a szerzők a CGH módszerét szeretnék illusztrálni és beszámolnak magyar fetopatológiai anyagon végzett első eredményes kísérletükről.

Kulcsszavak: Patau-kór, CGH, comparativ genomialis hybridisatio, praenatalis diagnózis, fetopatológia

Prenatal diagnosis of trisomy 13 and confirmation of the chromosome abnormality with comparative genomic hybridization (CGH). Trisomy 13 was diagnosed with genetic amniocentesis in a fetus of a 50 years old patient. Fetopathologic examination has shown cyclopy, proboscis and semilobar holoprosencephaly of the fetus, which is consistent with Patau syndrome. DNA was extracted from frozen liver tissue. Result of comparative genomic hybridization (CGH) was consistent with trisomy 13. They processed the DNA according Kallioniemi's method with modifications. CGH was developed for cancer genetics in mid 90s and now it is widely used in prenatal diagnosis too. CGH allows global analysis to detect unbalanced chromosome gains and losses in the whole genome in a single experiment without the need for cell culture. Significant results can be expected in those cases where conventional cytogenetics is not able to provide an answer either because postmortem tissue is not appropriate for cytogenetics or because the chromosomal change is sub-microscopical. CGH is a fluorescent in situ hybridization on a healthy target metaphase, with equal amount of competitive hybridization of green labelled digested test DNA and red labelled digested control DNA. Red to green ratio is assessed with the help of an image analyser. Green dominance represents chromosome gain, while red shift chromosome loss. In the paper they present the fetopathologic report of a trisomy 13 fetus and illustrate the method being the first Hungarian obstetric case diagnosed by CGH.

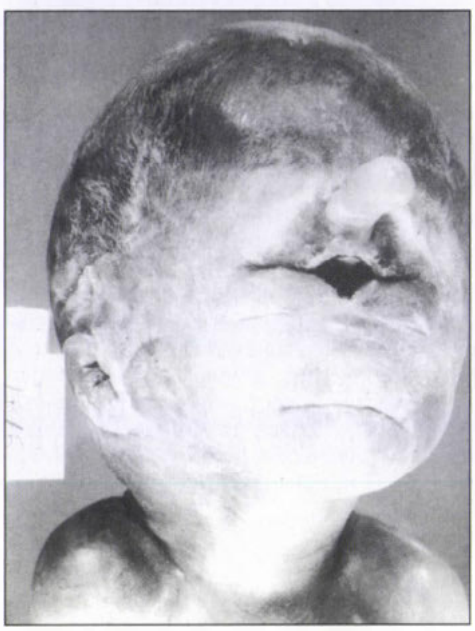
Key words: Patau syndrome, CGH, comparative genomic hybridization, prenatal diagnosis, fetopathology

A 13-as trisomia fenotípusos formáját Patau-kórnak hívjuk. A legkülönbözőbb fejlődési rendellenességekkel szokott együtt járni, amelyek között a legjelentősebb a craniofacialis dysmorphismus (microcephalia, hypotelorismus, mélyen ülő fül, cyclopia, proboscis, cebocephalia, praemaxillaris agenesis és esetenként az első garatív hiányos fejlődése – agnathia). A központi idegrendszeri eltérések leggyakrabban a holoprosencephalia spectrum különböző formái, mely az aprosencephaliától (amikor az agyfélteke hiányoznak), az alobaris holoprosencephalián keresztül a semilobaris és végül a lobaris holoprosencephaliáig terjed. A holoprosencephalia lényege, hogy a két agyfélteke nem válik szét egymástól, vagy ha szét is válik, mint lobaris holoprosencephalia esetén a kéregállomány folytonosan követhető az egyik féltekétől a másikig. Ezenkívül gyakori a postaxialis polydactylia, hallux-hypoplasia, szívfejlődési rendellenesség (jobbára kamrai septumdefektus) és vesefejlődési rendellenesség (patkó- vagy lepényvese). Esetismertetésünkben egy Patau-kóros magzatot szeretnénk bemutatni és egyben beszámolni a comparativ genomialis hybridisatióval (CGH) végzett kísérletünkről is, mely módszerrel lehetőség nyílik az archívált patológiai anyag és olyan vetélések vizsgálatára, amelyekben a konvencionális citogenetika nem tud diagnózist adni, vagy azért, mert sejttenyésztésre alkalmatlan az anyag, vagy mert a kromoszómaelváltozás mérete kisebb, mint amit citogenetikai vizsgálattal azonosítani lehet.

Esetismertetés

Az ötvenéves beteg első gyermeke spina bifida aperta miatt halt meg egyéves korában, huszonnyolc évvel korábban. Anamnézisében ezenkívül egy szülés szerepel egészséges utóddal. Jelen terhességének 10. hetében bizonytalan ultrahanglelet miatt került klinikánk genetikai tanácsadására. A vastag anyai hasfalon keresztül nem sikerült vizualizálni a magzatot. A gravida kérésére, életkorára való tekintettel genetikai amniocentesis történt a terhesség 16. hetében. 20 ml tiszta magzatvízből a G sávozással végzett karyotypizálás eredménye 13-as trisomia (47, XX+13) lett, melynek alapján a házaspár kérésére a terhesség megszakítását végeztük el a 18. terhességi héten. A beteg extraamnialis rivanol-feltöltést, laminaria-tágítást és oxytocinos fájáskeltést követően életjelenséget nem mutató leánymagzatot vetélt.

Külső vizsgálattal a 485 g-os leánymagzat koponyája kisebb volt a szokásosnál, a középvonalban egy rombusz alakú szem helyezkedett el, felette egy nyílással rendelkező 4 mm hosszú proboscis *(1. ábra)*. Érdekes módon a belszervekben fejlődési rendellenességet nem találtunk. A nemi szervek normális női fenotípusra voltak jellemzők. Az agy semilobaris holoprosencephalia képét mutatta: a frontalis lebenynek megfelelően osztatlan agykérget lehetett látni, míg az occipitalis lebeny területén a két félteke szétvált. A közös agykamrában a középvonalban egyesült agyalapi magvakat lehetett megfigyelni.



1. ábra: A 13-as trisomiás magzat fényképe
Rombusz alakú, medialisan elhelyezkedő egy szem (cyclopia) és felette proboscis figyelhetők meg.

A comparativ genomialis hybridisatio (CGH) metodikája Kalioniemi és Lapierre szerint (2, 5)

Teljes genomiális DNS-t extraháltunk a vizsgált és egy ép kromoszómakészletű egyénből. A két DNS-ből egyenlő mennyiséget nick transzlációnak (emésztés és fluoreszcens jelölés) vetettünk alá. A nick transzlációt követően vertikális elektroforézis készüléken ellenőriztük a fragmentum-hosszúságot. Ezt követően a DNS-t denaturáltuk (így egyszálú DNS-t hoztunk létre), majd a vizsgált és kontroll-DNS-t egymással elegyítettük és a megfelelő módon előkészített célmetafázisokat tartalmazó tárgylemezre helyeztük, majd két-négy napig inkubáltuk. Ezalatt játszódott le a hibridizáció. A fluoreszcenciát kétféle módon lehet elérni: direkt és indirekt módszerrel. A direkt módszer esetén a nick transzláció során zöld, illetve vörös fluoreszcenssel jelölt dUTP-t alkalmazunk. Ekkor nincs szükség előhívásra. Mi az indirekt módszert alkalmaztuk, amikor, mint később leírjuk, nem a beépített jelölt nukleotid fluoreszkál, hanem a hozzákötött antitest vagy avidinhez konjugált festék. Számítógép hasonlította össze a kromoszómák középvonalának megfelelően mérhető zöld és vörös fluoreszcenciát, majd a grafikonon ábrázolta. A zöld/vörös-arány vörös fluoreszcencia irányába történő eltolódása deletiót, a zöld irányba történő kromoszómatöbbletet jelent.

A nick transzláció során kétszer (teszt és kontroll-DNS) 50 µl összmennyiségben a következő reakcióelegyet állítottuk össze: DNS: 3,5, illetve 2 µl, 5 µl 0,1 mM dTTP, 10 µl 0,1 mM dNTP mix (a keveréket mi állítottuk elő), 5 µl nick transzlációs puffer (összeállítása: 0,5 M Tris-HC1,-pH 8- 50 mM MgC1, 0,5 mg/ml BSA, nukleázmentes desztillált víz), 10 µl nick transzlációs enzim (DN-ázt, 0,1 M β-merkaptoetanolt és DNS polimerázt tartalmaz) (a nukleotidok, a puffer és az enzim a Vysis cég kereskedelemben kapható kitjéből származtak), 2,5 µl Biotin-16-dUTP (a teszt DNS-hez), illetve 2,5 µl Dig-11-dUTP (a kontroll-DNS-hez) (Boehringer–Mannheim). Az elegyet 50 µl-re egészítettük ki nukleázmentes desztillált vízzel. A teszt DNS esetében, tekintve, hogy postmortem anyagról van szó, hosszabb, 1 órás inkubációt, a kontroll-DNS esetében, mely biztosan nem volt autolitikus, másfélórás inkubációt alkalmaztunk. A reakciót 5 µl 0,5 M EDTA-val állítottuk le. A nick transzláción átesett DNS fragmentum hosszúságát 1%-os ethidium bromidos agarózgélen vizsgáltuk (110 V, 30 perc), Lambda Hind*III* DNS méretmarkerrel párhuzamosan futtatva. A megfelelő reakció jeleként jellegzetes „smearing" jelenség (1000–600 bázisig terjedő felhő) látható az agarózgélen.

A következő lépés a teszt és a kontroll DNS vegyítése. A két mintából 30–30 µl-t, 30 µl Human Cot-1 DNS-t (1 mg/ml, Gibco), 1 µl lazac sperma DNS-t (9,7 mg/ml, Sigma) 1/10 térfogat 3M-os Na-acetátot és 300 µl abszolút alkoholt vegyítettünk, vortexszel kevertünk, majd 1 órán át –80 °C-on tartottunk.

Az egy óra elteltével 13 000/perc fordulatszámon centrifugáltuk fél óráig. A felülúszót leöntöttük, majd a DNS pelletet hagytuk kiszáradni. A teljes kiszáradást követően 2 × 5 µl deionizált formamid (pH 7,5) és egy ún. master mix segítségével (20% dextrán szulfát és 2 × SSC [a törzsoldat a 20 × SSC, amely 15 mM Na acetát oldat és 150 mM NaC1 pH 7,0-s keveréke], pH 7,0) vortexkeverés közben ismét oldatba vittük a DNS-t, majd 5 percig 76 °C-on denaturáltuk és 37 °C-ra helyeztük, amíg a célmetafázisokat előkészítettük.

Célmetafázisnak a Vysis cég kereskedelemben kapható tárgylemezeit használtuk. A lemezeket először RN-ázzal emésztettük (Boehringer–Mannheim) 45 percig 37 °C-on, majd 3 × 5 percig 2 × SSC oldatban rázva mostuk. Ezután pepszinemésztés következett (Sigma) 37 °C-on, pH 2,0–4 percig és 2 × rázva mosás 5 percig PBS oldatban (150 mM NaC1, 10 mM Na_2HPO_4/NaH_2PO_4, pH 7,4), majd 1×5 percig PBS $MgCl_2$-ben (50 ml 1M $MgCl_2$ és 950 ml PBS). Posztfixációt követően (1% formalint tartalmazó PBS-$MgCl_2$-ben 10 percig és mosás PBS-ben 5 percig) a tárgylemezt alkoholsoron dehidráltuk, majd szárítottuk. Ezután 75 °C-os formamidban denaturáltuk és azonnal -20 °C-os alkoholsorba merítettük (3×3 perc, 70–90–100% alkohol). Szárítás után az addig 37 °C-on tartott DNS-t ráhelyeztük, fedőlemezzel borítottuk, folyékony gumival körberagasztottuk és 37 °C-ra nedves kamrába tettük legalább két napra, de optimálisan négy napig is lehet hibridizáltatni.

A detektálás során három lépésben festettük a hibridizált DNS-t:

1. réteg: avidin-FITC (1:200× hígítás, Vector)/egér anti-Digoxin (1:200 × hígitás, Sigma), majd 3×5 perc mosás 4×SSC/Tween 20-ban (100 ml 20×SSCm 400 ml dH_2O, 0,5 ml Tween 20).

2. réteg: biotinált anti-avidin (1:200 × hígítás, Vector)/nyúl anti-egér-TRITC (1:200× hígítás, Sigma) és mosás, mint előbb.

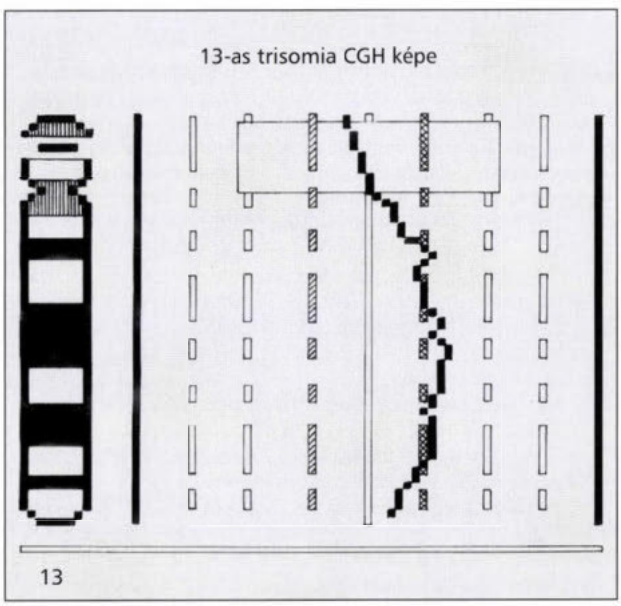
3. réteg: avidin-FITC (1:200 × hígítás, Vector)/kecske anti-nyúl-TRITC (1:200 × hígítás, Sigma) és mosás, mint előbb.

A háttérfestést DAPI-val (diamino-fenilindol) végeztük (80 ng/ml koncentráció 2×SSC-ben) 10 percig, majd 5 percig mostuk 2×SSC-ben. Alkoholsoron dehidráltuk, 3×3 percig, majd speciális anti-fade-del fedtük a tárgylemezt.

A DAPI festés G bandinghez hasonló háttérfestést ad, majd fedtük a tárgylemezt. A metafázisok elemzését fluoreszcens mikroszkóphoz csatolt számítógéppel végeztük, először a DAPI-nak, majd a FITC, végül a TRITC festésnek megfelelően rögzítettük a képet.

A metafázisok elemzésére fluoreszcens mikroszkópot használtunk, 1000× immerziós nagyítás (Leica), TR1, TR2, TR3 fluorokróm-specifikus optikai szűrővel (Chroma), a metafázisokat CCD-kamerával digitalizáltuk (Photometrics) és számítógéppel analizáltuk (Applied Imaging Software, Cytovision).

A CGH-vizsgálat során az autoszomális kromoszómákon kiegyenlített zöld/vörös-arányt találtunk, a 13-as kromoszómát leszámítva, ahol zöld eltolódás jelezte a kromoszóma teljes hossza mentén a DNS-többletet, mely megfelel a 13-as trisomiának *(2. ábra)*.



2. ábra: 13-as trisomia CGH képe
Az acrocentricus kromoszómák, mint a 13-as, 14-es és 15-ös kromoszómák rövid karjának megítélése nehézségbe ütközik, amint ez látható is a képen, ugyanakkor a hosszú karon (q kar) jól látszik a középvonaltól való jelentős eltolódás jobbra (a zöld fluoreszcencia irányába).
▨ = piros; ■ = kék; ▩ = zöld

Megbeszélés

A cyclopia, a proboscis és a semilobaris holoprosencephalia a facialis dysmorphismusok csoportjába tartozó fejlődési rendellenesség, mely hátterében leggyakrabban kromoszóma-rendellenesség áll (13-as trisomia), de megfigyeltek már autoszóm recesszív módon öröklődő és sporadikus eseteket is. Embriológiai szinten a prosencephalicus szervező központ működése érintett, ennek következménye az agy fejlődési rendellenessége és a vele együtt járó arcfejlődési rendellenesség.

A comparativ genomialis hybridisatiót (CGH) 1992-ben írták le *Kallioniemi és munkatársai* (5). A módszert szolid tumorokban a kromoszóma-átrendeződések, többletek és deletiók tanulmányozására fejleszették ki. Azóta sokan használták fel eleinte főként különböző tumorok vonatkozásában, így méhnyakrákban is (12). Később megjelentek az első közlemények, amelyek a CGH klinikai genetikában történő alkalmazásáról számoltak be (2). A CGH molekuláris citogenetikai módszer, amely segítségével kisméretű, a hagyományos citogenetikai módszerekkel nem látható méretű kromoszómahiányt vagy -többletet lehet kimutatni. A CGH nem helyettesíti a hagyományos karyotypizálást, hanem kiegészíti. A módszernek számos előnye és hátránya van. Előnye – többek között –, hogy nem szükséges sejtkultúrát létrehozni, hanem – akár postmortem szövetekből is – direkt DNS-preparálással lehet anyagot nyerni. Hátránya, hogy nem lehet kiegyensúlyozott kromoszóma-eltéréseket azonosítani. A legkisebb CGH-val mérhető kromoszómahiány az irodalmi adatok alapján 10–12 megabázispár, de az elméleti határ 2–4 megabázispár (9). *Lapierre és munkatársai*nak sikerült női mintákon az X kromoszómán 2,6 megabázispár hosszúságú pszeudoautoszomális szakaszt kimutatni (7). Az ennél kisebb hiányok vizsgálatára, mint például a 22q deletio (diGeorge-szindróma) specifikus FISH-próba javasolt.

A CGH klinikai genetikai jelentősége az, hogy számos multiplex malformációs szindrómában reméljük e módszerrel a genetikai hátteret tisztázni, akár formalinfixált paraffinba ágyazott anyagból extrahált DNS-t felhasználva is (10). Érthető módon – mivel nem jár DNS-mennyiségváltozással – a kiegyensúlyozott transzlokáció nem azonosítható CGH-val. Ezekben az esetekben a multiplex fluoreszcens FISH-technika segíthet, amelyben mindegyik kromoszóma különböző színnel fluoreszkál és a transzlokált kromoszómarészletek eredete azonosítható (11, 13).

A CGH egyes kromoszómák bizonyos részeinek megítélésére nem alkalmas: ilyenek az ismétlődő szekvenciák, az 1q, 9q, 16q és Y kromoszómán található heterokromatikus régiók és az acrocentricus (13–15, 21, 22) kromoszómák centromericus régiói (8). A kromoszómák telomericus régióit is óvatosan kell kezelni.

A zöld/vörös-arány eltolódásának a mértékével lehet manipulálni. Érthető módon, amennyiben kisebb eltolódást kórosnak tekintünk, a módszer érzékenységét fokozzuk, ugyanakkor ezzel nő az álpozitív esetek száma. Amennyiben csak nagyobb arányt veszünk figyelembe az értékelés során, akkor az érzékenység csökken és a specificitás fokozódik. A CGH-t nem önmagában alkalmazzák, hanem a citogenetika kiegészítése képpen. A klinikai (szülészeti) genetikában a CGH-t mind a praenatalis, mind a posztnatalis diagnosztikában fel lehet használni. Akár egy sejtből is lehet teljes genomialis PCR amplifikációt követően CGH-t végezni (14, 15), vagy amniocentesisből nyert sejtekből is (7). Dysmorph betegek vizsgálatáról (1) és postmortem anyagok feldolgozásáról is jelentek meg közlemények (3, 4, 6). Ezekben a cikkekben a hagyományos citogenetikai vizsgálat eredményét a CGH-val jól lehetett reprodukálni, hasonlóan az általunk ismertetett esethez. *Daniely* 1999-es közleményében, arról számol be, hogy 50 spontán vetélésből 27 esetben nem sikerült sejttenyészetet létrehozni, ezekben csak CGH-val végeztek vizsgálatot. Ugyanakkor az összesen detektált 9 aneuploidiából 3-at csak CGH-val lehetett azonosítani (4).

Dolgozatunkban egy 13-as trisomiás magzat esetét ismertettük és a fetus DNS-én végzett CGH-kísérletet mutattuk be, melyet az első szerző bristoli tanulmányútja

során végzett. A CGH-vizsgálat eredménye megfelelt a genetikai amniocentesis során nyert magzatvízsejtek karyotypizálásával. A CGH költséges, időigényes és egyelőre kísérleti stádiumban lévő módszer, amelyet a világ számos vezető intézetében kutatnak és fejlesztenek, hogy felhasználhatóságát pontosan behatárolják. További fejlesztések révén potenciálisan jó kiegészítője lehet a hagyományos citogenetikai vizsgálatnak.

IRODALOM: 1. *Breen, C. J., Barton, L., Carey, A. és mtsai:* Applications of comparative genomic hybridisation in constitutional chromosome studies. Am. J. Med. Genet., 1999, *36*, 511–517. – 2. *Bryndorf, T., Kirchhoff, M., Rose, H. és mtsai:* Comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics. Am. J. Hum. Genet., 1995, *57*, 1211–1220. – 3. *Daniely, M., Aviram-Goldring, A., Barkai, G. és mtsa:* Detection of chromosomal aberration in fetuses arising from recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridisation. Hum. Repr., 1998, *13*, 805–809. – 4. *Daniely, M., Barkai, G., Goldman, B. és mtsa:* Detection of numerical chromosome aberrations by comparative genomic hybridisation. Prenat. Diagn., 1999, *19*, 100–104. – 5. *Kallioniemi, A., Kallioniemi, O. P., Sudar, D. és mtsai:* Comparative genomic hybridisation for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. Sci., 1992, *258*, 818–821. – 6. *Lapierre, J. M., Cacheux, V., Collot, N. és mtsai:* Comparison of comparative genomic hybridisation with conventional karyotype and classical fluorescence in situ hybridisation for prenatal and postnatal diagnosis of unbalanced chromosome abnormalities. Ann. Génét., 1998, *41*, 133–140. – 7. *Lapierre, J. M., Cacheux, V., Luton, D. és mtsai:* Analysis of uncultured amniocytes by comparative genomic hybridisation: a prospective prenatal study. Prenat. Diagn., 2000, *20*, 123–131. – 8. *Moore, D. H. 2nd*, Pallavicini, M., Cher, M. L. és mtsa: A t-statistic for objective interpretation of comparative genomic hybridisation (CGH) profiles. Cytometry, 1997, *28*, 183–190. – 9. *Piper, J., Rutovitz, D., Sudar, D. és mtsai:* Computer image analysis of comparative genomic hybridisation. Cytometry, 1995, *19*, 10–26. – 10. *Speicher, M. R., du Manoir, S., Schrock, E. és mtsai:* Molecular cytogenetic analysis of formalin fixed, paraffin embedded solid tumors by comparative genomic hybridisation after universal DNA amplification. Hum. Mol. Genet., 1993, *2*, 1907–1914. – 11. *Speicher, M. R., Ballard, S. G., Ward, D. C.:* Karyotyping human chromosomes by combinatorial multifluor-FISH. Nature Genet., 1996, *12*, 368–375. – 12. *Thein, A., Trková, M., Fox, M. és mtsa:* The application of comparative genomic hybridisation to previously karyotyped cervical cancer cell lines. Cancer Genet. Cytogenet., 2000, *116*, 59–65. – 13. *Uhrig, S., Schuffenhauer, S., Fauth, C. és mtsai:* Multiplex-FISH for pre- and postnatal diagnostic applications. Am. J. Hum. Genet., 1999, *65*, 448–462. – 14. *Voullaire, L., Wilton, L., Howard, S. és mtsa:* Detection of aneuploidy in single cells using comparative genomic hybridisation. Prenat. Diagn., 1999, *19*, 846–851. – 15. *Wells, D., Sherlock, J. K., Handyside, A. H. és mtsa:* Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome amplification and comparative genomic hybridisation. Nucleic Acids Res., 1999, *27*, 1214–1218.

(Marton Tamás dr., *Budapest*, Baross u. 27. 1088)

„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

European Institute of Healthcare az orvostovábbképzés szolgálatában

Az orvostudományban és a társadalomban kialakuló változások egyaránt befolyásolják az egészségügyi ellátás rendjét. A változásnak számos eleme van, amelyek között a demográfiai tényezők szerepe kitüntetett, hiszen a népesség statisztikai mutatóival párhuzamosan a betegségek gyakorisága, természetes lefolyása módosulhat. A változásban meghatározó jelentőségű az új technológia, a technikai lehetőségek bővülése is. Új szempontként jelent meg a hatékonysági mutatók vizsgálata, amely a költségek és a várható eredmények egyensúlyát kutatja. Megváltozott a tudati szféra is: a betegek autonómiája, a döntésekben való aktív tudatos részvétele és annak elvárása a műveletek orvosi megközelítését is lényegesen befolyásolhatja. Fontos szemponttá vált az életminőség kérdése is, amelynek alapvető orvosi és egészségügyi vonatkozásai nyilvánvalóak.

Az orvosi tevékenység a XXI. században számos új kihívás elé néz, amely miatt a folyamatos orvosi továbbképzés a mindennapos működés alapvető feltételévé válik. Továbbképzés optimális tartalmi és szervezeti kereteinek megválasztása világszerte sürgető kérdéssé vált. Kérdéses, hogy melyik képzési forma az, amely a környezet változtatásaihoz legjobban alkalmazkodva hatékonyan közvetíti a megváltozott ismereteket.

Az új orvosnemzedék az irodalmi adatok, új eredmények ugrásszerű növekedésével találkozik, az új módszerek alkalmazásának táguló lehetőségével és igényével szembesül, ugyanakkor a legkorszerűbb ismeretek és eljárások bevezetése a betegek részéről is megnyilvánuló sürgető kényszer. Az egészségügyi ellátás növekvő költségei és a javuló minőség iránti elvárás közötti ellentét sokszor alig kezelhető.

A korszerű orvosi továbbképzés iránt jogos az az elvárás, hogy e feladatok valamennyi elemét tartalmazza: bemutassa a tudományos tényeket, segítse a technológiai ismeretek terjedését és használatát és feltárja a megváltozott beteg–orvos kapcsolat új elemeit is. Az orvosoknak nemcsak az elméleti tudományos hátteret, hanem a klinikai gyakorlat változó elemeit is meg kell ismerniük. Az orvosi továbbképzés tartalmi és szervezeti megújítása tehát az új évszázad fontos kihívásai közé tartozik.

European Institute of Healthcare szervezete ennek a feladatnak kíván megfelelni és a tudományos és gyakorlati kérdések megfogalmazásával és az ismeretek továbbadásával az orvosi továbbképzést kívánja szolgálni. Az AstraZeneca által alapított intézmény öt témakörben az európai kontinensen a képzés fontos letéteményesévé vált. A gasztroenterológia, a kardiológia, a tüdőgyógyászat, az onkológia és a neuropszichiátria a fő elemei ennek a továbbképző hálózatnak, amely az elkövetkezendő években témánként és évenként 2-2 szimpóziummal segíti az ismeretek széleskörűvé válását. A továbbképző előadás-sorozatok teljes anyaga elektronikus úton is hozzáférhető, a vezető európai szaklapok szupplementumok formájában adják a szimpóziumok előadásait.

Az emésztőrendszeri betegségekkel foglalkozó áttekintő szimpóziumra első alkalommal 2001. április 21-én Barcelonában került sor. A legaktuálisabb kérdések közül a tanfolyam, a gastrooesophagealis reflux betegséget, a Barrett oesophagus új megítélésének kérdéseit, a Helicobacter pylori fertőzés genetikai vonatkozásait, az NSAID gastropathia megelőzésének módjait, a nyelőcső- és gyomorrák új diagnosztikus lehetőségeit, és a megelőzés új stratégiai elemeit mutatta be a több száz fős, Európa számos országából érkezett résztvevőnek. Az előadók a világ legrangosabb szakemberei közül kerültek ki. A nagysikerű előadások után minden résztvevő egyetértett abban, hogy a European Institute of Healthcare programjai új fejezetet jelentenek az orvostovábbképzésben.

Analgetikum-nephropathia előfordulása krónikus veseelégtelenség miatt dializált betegekben Magyarországon

Pintér István dr.[1,2], Mátyus János dr.[3], Czégány Zoltán dr.[4], Harsányi Judit dr.[5], Homoki Márta dr.[6], Kassai Miklós dr.[7], Kiss Éva dr.[8], Kiss István dr.[9], Ladányi Erzsébet dr.[10], Lőcsey Lajos dr.[11], Major Lajos dr.[12], Misz Mihály dr.[13], Nagy Lajos dr.[14], Polner Kálmán dr.[15], Rédl Jenő dr.[16], Solt István dr.[17], Tichy Béla dr.[18], Török Marietta dr.[19], Varga Gábor dr.[20], Wagner Gyula dr.[21], Wórum Imre dr.[22], Zsoldos Béla dr.[23], Pótó László dr.[24], Wittmann István dr.[1] és Nagy Judit dr.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum (igazgató: Nagy Judit dr.)[1]
Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Pécs (igazgató: Karátson András dr.)[2]
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Kakuk György dr.)[3]
EuroCare 11. Dialízis Központ, Győr (igazgató: Ferenczi Sándor dr.)[4]
Szent Rókus Kórház, Budapest (igazgató: Szabó Annamária dr.)[5]
Nephrocentrum Alapítvány, Budapest (igazgató: Polner Kálmán dr.)[6]
Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Hódmezővásárhely (igazgató: Kassai Miklós dr.)[7]
Gambro Dialízis Részleg, Szeged (igazgató: Kiss Éva dr.)[8]
EuroCare 1. Dialízis Központ, Budapest (igazgató: Kiss István dr.)[9]
Fresenius Medical Care Nephrológiai Centrum, Miskolc (igazgató: Ladányi Erzsébet dr.)[10]
Kenézy Gyula Kórház, Debrecen (igazgató: Lőcsey Lajos dr.)[11]
Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Esztergom (igazgató: Majos Lajos dr.)[12]
Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Eger (igazgató: Misz Mihály dr.)[13]
EuroCare 8. Dialízis Központ, Tatabánya (igazgató: Grósz Mária dr.)[14]
Szent Margit Kórház, Budapest (igazgató: Hering Andrea dr.)[15]
Gambro Dialízis Részleg, Szolnok (igazgató: Rédl Jenő dr.)[16]
EuroCare 9. Dialízis Központ, Székesfehérvár (igazgató: Solt István dr.)[17]
Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Kiskunfélegyháza (igazgató: Tichy Béla dr.)[18]
Gambro Dialízis Részleg, Karcag (igazgató: Török Marietta dr.)[19]
EuroCare 3. Dialízis Központ, Veszprém (igazgató: Akócsi Katalin dr.)[20]
EuroCare 7. Dialízis Központ, Szekszárd (igazgató: Wagner Gyula dr.)[21]
Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Kecskemét (igazgató: Haraszti Mária dr.)[22]
Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Salgótarján (igazgató: Pethő Ferenc dr.)[23]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Központi Kutató Laboratórium (igazgató: Kilár Ferenc dr.)[24]

Az elmúlt években az analgetikum-nephropathia képalkotó eljárással történő diagnosztikájának kidolgozása nagy fokban növelte a betegség felismerésének valószínűségét. Így lehetővé vált hazánkban is az analgetikum-nephropathia előfordulásának pontosabb megítélése. Huszonkét dialízisközpontban 1994. decembertől 1997. decemberig vizsgálták az analgetikum-nephropathia előfordulását, azokban az újonnan dialízisprogramba került betegekben, akiknek vesebetegsége tisztázatlan eredetű volt . Az analgetikum-nephropathia diagnózisa az anamnézisben a krónikus gyógyszerabúzus feltárásán és a képalkotó eljárások pozitivitásán (kisebb veseméretek és/vagy egyenetlen kontúrú vesefelszín és/vagy vesepapilla-meszesedéssel) alapult. 284 ismeretlen diagnózissal dializált beteg közül 42, az összes beteg 14,8%-a bizonyult analgetikum-nephropathiásnak. Két beteg kivételével mindannyian kevert analgetikumokat szedtek, melyek phenacetint/paracetamolt, phenason-származékokat, acetilszalicilsavat, coffeint és/vagy codeint tartalmaztak. Vizsgálataik szerint az analgetikum-nephropathia hazánkban is gyakori, végstádiumú veseelégtelenséghez vezető megbetegedés.

Kulcsszavak: analgetikum-nephropathia, krónikus veseelégtelenség, hemodialízis

Analgesic-nephropathy in patients taken into the dialysis program in Hungary. In recent years elaboration of the diagnosis of analgesic-nephropathy (ANP) with the help of imaging techniques significantly increased the possibility of diagnosing the disease. Therefore, evaluating the prevalence of ANP has become more accurate in our country as well. The prevalence of ANP has been investigated in patients who have newly been taken into the dialysis program due to renal disease of unknown aetiology in 22 dialysis centers between December 1994 – December 1997. The diagnosis of ANP has been based on revealing chronic drug abuse in the history and positive results of renal imaging (decrease in length of both kidneys combined with either bumpy contours and/or papillary calcification). Among 284 patients dialysed with unknown diagnosis 42 (14.8% of all cases) proved to have ANP. All patients except 2 took analgesic mixtures containing phenacetin/paracetamol, phenason derivatives, acetilsalysilic acid, caffeine and/or codeine. According to their investigations, ANP is a common disease resulting in end-stage renal failure in Hungary as well.

Key words: analgesic-nephropathy, chronic renal failure, haemodialysis

Az analgetikum-nephropathia (ANP) lassan progrediáló krónikus vesebetegség, melyet elsősorban kombinált analgetikumok hosszú ideig tartó rendszeres szedése okoz. Patológiailag vesepapilla-necrosis és krónikus interstitialis nephritis jellemzi, melyhez a betegség késői szakaszában átmeneti sejtes uroepithelialis tumor társulhat. Klinikailag a korai stádiumban polyuria, steril pyuria, csökkent koncentrálóképesség, vesekólikák és haematuria figyelhető meg és a krónikus gyógyszerabúzus esetén a beteg állapota észrevétlenül lassan progrediál krónikus veseelégtelenségbe.

Az ANP egyike a megelőzhető vesebetegségeknek, melyre hazánkban eddig sajnálatosan kevés figyelmet fordítottunk. A betegség jellegzetességeit a lap egy megelőző számában (15) már részletesen ismertettük. Az ANP hazánkban azért bír különös fontossággal, mert nálunk ma is a gyógyszerpiacon vannak és nagyrészt vény nélkül kaphatók és népszerűek a phenacetin- és aminophenason-tartalmú, coffeinnel, codeinnel, acetilszalicilsavval kombinált analgetikumok, melyek leggyakrabban okoznak ANP-t, s melyek részleges kivonása (fenacetin), illetve elérhetőségének recepthez kötése nagy fokban csökkentette ezen betegség előfordulását más országokban (14). Az *1. táblázat*ban tüntettük fel az elmúlt 10 évben hazánkban forgalmazott, leggyakrabban szedett phenacetin-tartalmú kombinált analgetikumokat.

A debreceni és a pécsi nefrológiai centrumok előzetes adatai alapján, valószínűnek látszott, hogy hazánkban is jelentős számban fordulnak elő ANP-s betegek (11). Szisztémás felkutatásukra a Magyar Nephrológus Társaság a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Nephrológiai Centrumának kezdeményezésére egy többlépcsős programot hirdetett meg (Hungarian Analgesic Nephropathy Study, HANS), melynek keretén belül elsőként 22 dialízisközpontban a hemodialízis-kezelésben részesülő végstádiumú vesebetegek között került felmérésre az ANP előfordulási gyakorisága. Közleményünkben ezeket az adatokat ismertetjük.

Betegek és módszer

Az országban működő 52 dialízisközpontból a vizsgálatban résztvevő 22-ben, 1994. december 1.–1997. december 1. között 1700 betegnél kellett újonnan dialíziskezelést kezdeni krónikus veseelégtelenség miatt. (A vizsgálatban résztvevő dialízisközpontok területi megoszlását az *1. ábra* mutatja.) Az 1700-ból



1. ábra: A vizsgálatban résztvevő dialízisközpontok területi megoszlása

annál a 301 betegnél (az összes beteg 17,7%-a) vizsgáltuk az ANP előfordulását, akiknek tisztázatlan eredetű volt a vesebetegsége a művese-kezelés megkezdésekor. A vizsgálatba csak a hemodializált betegek kerültek.

Az ANP diagnózisa az ANNE (Analgesic Nephropathy Network Europe) vizsgálatnál használt kritériumok (8) alapján történt.

1. A beteg pozitív gyógyszer-anamnézise

A krónikus analgetikum abúzus felismerésére a következő módszereket használtuk:

a) Kérdőíves felmérés, mely tartalmazta a betegek lehetséges panaszait (gyakori fejfájás és menstruációs fájdalom, krónikus ízületi panaszok, krónikus gyulladásos bélbetegség, illetve egyéb állandó vagy visszatérő fájdalom bármely okból) és a betegek fájdalomcsillapító-szedési szokásait (milyen gyógyszert, mekkora adagban, meddig szedett).

b) Minden beteget megkértünk, hogy lapozzon át egy „képeskönyvet", melyben az összes gyanúba vehető gyógyszer dobozának fedőlapja szerepelt, kérve, hogy az általa szedett gyógyszereket válassza ki.

c) Végül, alapos gyanú esetén, a hozzátartozókat is kikérdeztük a beteg gyógyszerszedési szokásairól, ha azt a beteg negálta.

Krónikus analgetikumszedőnek azokat a betegeket minősítettük, akik legalább 5 évig rendszeresen napi 1–25 tabletta vagy por formájú kombinált analgetikumot szedtek. A kombinált analgetikumok legalább kétféle fájdalomcsillapítót (phenacetint/paracetamolt és pyrazolon-származékokat vagy aszpirint) és egy hozzászokást előidéző szert (coffeint és/vagy codeint) tartalmaztak. A leggyakoribb phenacetin-, illetve paracetamol-tartalmú szereket és azok összetevőit az *1. táblázat* tartalmazza.

1. táblázat: Az elmúlt 10 évben Magyarországon forgalmazott, leggyakrabban szedett fenacetin-tartalmú kombinált analgetikumok

	Phenacetin (mg)	Paracetamol (mg)	Acetilszalicilsav (mg)	Aminophenason (mg)	Coffein (mg)	Codein (mg)	Egyéb
Pulvis Antidolor	500		500		50		20 *
Supp. Anodynum	500		500			40	
Pulvis Sparmalgeticus	400		400				80 **
Pulvis Codacetini	300		300		10	10	
Tabl. Karil	300			150	100		
Tabl. Antineuralgica	300			200	50		
Pulvis Analgeticus	200			300	70		
Tabl. Salvador	150			150	80		75 ***
Tabl. Dolor	150			150			
Drg. Legatin	50						35 ****

* 20 mg aethylmorphinum chloratum; ** 80 mg papaverinum chloratum; *** 75 mg bartituralum; **** 25 mg extractum valerianum siccum 10 mg extractum humuli lupuli siccum

2. Képalkotó eljárások

A vizsgálatban résztvevő betegeknél ultrahangos és kontrasztanyag nélküli CT-vizsgálat történt. Az értékelést az ANNE (Analgesic Nephropathy Network Europe) és megelőzően a Belgiumban lefolytatott vizsgálatsorozat kritériumai alapján végeztük (5, 7, 8). Ezek alapján analgetikum-nephropathiát valószínűsíthetünk, ha

a) a vesék horizontális és vertikális átmérőjének összege férfinél < 103 mm, nőnél < 96 mm;

b) a vesék kontúrja szabálytalan, hullámos lefutású és legalább 3 behúzódás észlelhető a felszínen;

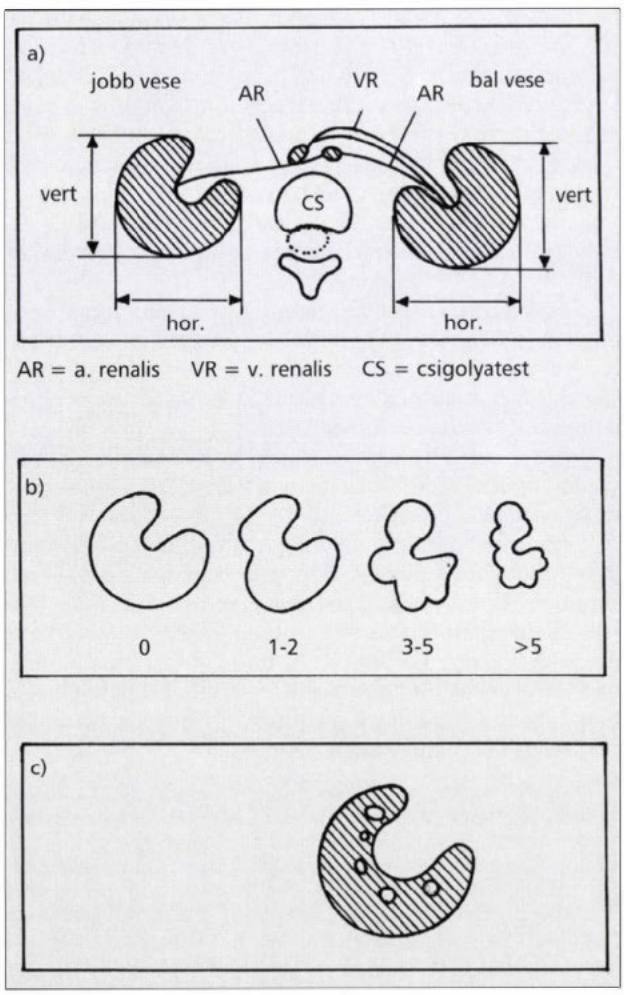
c) a vesepapillákban mészlerakódás figyelhető meg.

A diagnózis kimondásához az a+b vagy a+c pontban megadott elváltozások megléte szükséges *(2. ábra)*.

Sajnálatos módon nem minden beteg esetében sikerült elérni, hogy CT-vizsgálat készüljön. Továbbá az ultrahang- és CT-vizsgálatokat végző radiológus kollégák nem minden esetben adtak választ a feltett kérdésekre, így az a), b) és c) kritériumok nem voltak minden esetben megítélhetők.

Az adatok statisztikai feldolgozása

Az adatok statisztikai feldolgozása SPSS 8.0 program felhasználásával standard statisztikai módszerek szerint készült.



2. ábra: Az analgetikum-nephropathia CT-diagnózisának kritériumai
A diagnózishoz a + b vagy a + c pozitivitása szükséges.
a) Vesenagyság. Kóros, ha a vertikális + horizontális átmérő férfiaknál < 103 mm, nőknél < 96 mm.
b) Vesefelszín. Kóros, ha a behúzódások száma legalább 3.
c) Vesepapilla-meszesedés. A kép a jellegzetes mészlerakódást mutatja

Eredmények

1994. december 1. és 1997. december 1. között a vizsgálatokban résztvevő 22 dializáló részlegben 1700 betegnél kellett dialíziskezelést kezdeni krónikus uraemia miatt.

Az 1700 betegből 301-nek (133 férfi és 168 nő, átlagéletkor ± SD: 60,4±13,7 év) nem volt tisztázott a diagnózisa a dialíziskezelés megkezdésekor, eredetileg ők képezték a vizsgálat tárgyát. Azonban a 301 betegből a vizsgálatok megkezdéséig 17 beteg meghalt vagy nem kívánt a vizsgálatban részt venni, így a vizsgálatba végül 284 beteg került (124 férfi és 160 nő, átlagéletkor ± SD: 61,1±12,7 év). Közülük 39 beteg (III. csoport) felelt meg a krónikus analgetikumabúzus általunk használt kritériumainak (7 férfi és 32 nő, átlagéletkor ± SD: 66,1±7,9 év). 183 beteg (92 férfi és 91 nő, átlagéletkor ± SD: 58,8±14,5 év) gyógyszert nem szedett (I. csoport), 62 beteg (25 férfi és 37 nő, átlagéletkor ± SD: 61,3±12,8 év) pedig csak részben felelt meg a krónikus analgetikumabúzus kritériumainak (kevesebb gyógyszert szedett vagy nem rendszeresen szedte, ill. monokomponensű analgetikumot szedett, II. csoport) *(2. táblázat)*. Itt kell megjegyeznünk azonban, hogy a betegek jelentős része nem tudta pontosan megmondani, hogy mennyi ideig szedett gyógyszert és milyen mennyiségben.

A képalkotó eljárások alapján analgetikum-nephropathiát lehetett diagnosztizálni a 284 betegből 47-ben. Ebből a 47 betegből 24 a krónikusan (legalább 5 évig) kombinált analgetikumot szedők közé, további 18 a kevesebb mint 5 évig kombinált analgetikumokat vagy csak egykomponensű analgetikumot (2 beteg) szedők közé tartozott. Az analgetikumot nem szedő 183 betegből pedig 5-ben észleltünk analgetikum-nephropathiára utaló fals pozitív radiológiai képet *(3. táblázat)*. Ezen 5 beteg adatainak analízise azt mutatta, hogy minden betegben (a pozitív besorolás alapjaként) csak csökkent veseméretet és egyenetlen kontúrt észleltünk és papillameszesedést nem, ami felveti klinikai tünetekkel nem járó krónikus pyelonephritis végstádiumának lehetőségét is.

2. táblázat: A vizsgálatban részt vevő 284 beteg fontosabb adatai az analgetikum szedése tükrében

	I. csoport (n=183)	II. csoport (n=62)	III. csoport (n=39)
Férfi	92	25	7
Nő	91	37	32
Átlagéletkor ± SD (év)	58,8 ± 14,5	61,3 ± 12,8	66,1 ± 7,9

I. csoport= a gyógyszert nem szedő betegek; II. csoport= az analgetikumabúzus kritériumainak csak részben megfelelő betegek; III. csoport= az analgetikum abúzus kritériumainak megfelelő betegek

3. táblázat: A képalkotó eljárások eredményei az analgetikumfogyasztás tükrében

	Képalkotással pozitív (n=47)	Képalkotással negatív (n=237)
I. csoport	5	178
II. csoport	18	44
III. csoport	24	15

I. csoport= a gyógyszert nem szedő betegek; II. csoport= az analgetikum abúzus kritériumainak csak részben megfelelő betegek; III. csoport= az analgetikum abúzus kritériumainak megfelelő betegek

Az adatokat összegezve, a résztvevő centrumokban 3 év alatt ismeretlen diagnózissal újonnan dialízisprogramba került 284 beteg közül 47 (a betegek 16,5%-a) felelt meg analgetikum-nephropathiának a képalkotó eljárások alapján. Ha az analgetikumot nem szedett, de képalkotó eljárással pozitív 5 beteggel nem számolunk, a 284 betegből 42, az összes beteg 14,8%-a bizonyult képalkotó eljárással analgetikum-nephropathiásnak, akik közül 24 beteg, több mint 5 évig rendszeresen szedett kombinált analgetikumot, 16 beteg pedig kevesebb ideig, vagy nem rendszeresen. További 2 beteg csak egykomponensű analgetikumot, phenasont (Algopyrint) szedett krónikusan.

Megbeszélés

Magyarországon ez az első olyan vizsgálat, mely az analgetikum-nephropathia előfordulását a dialízisállomások több mint 40%-ának közreműködésével, egységes, objektivizált kritériumok alapján vizsgálta. A megelőzően Európában végzett ANNE-vizsgálat kritériumai alapján (krónikus analgetikum abúzus és pozitív képalkotó diagnosztikai kép) hazánkban az ismeretlen diagnózissal újonnan dializált betegek 14,8%-a analgetikum-nephropathiás. Ez az előfordulási gyakoriság jóval nagyobb, mint azt az ország dialízis-állomásai által az EDTA–ERA regiszternek eredetileg küldött adatok (0,1%-os gyakoriság) mutatták (20). A retrospektív vizsgálatban azonban a betegek nagy részénél csak hozzávetőleg lehetett meghatározni az elfogyasztott gyógyszer mennyiségét és a gyógyszerszedés idejét, így valószínűleg ezek az adatok sem pontosak.

Tehát az anamnézisfelvétel és a képalkotó eljárás technikája döntő fontosságú az ANP felismerésében. A célzott vizsgálatokkal más országokban is egyértelműen nőtt a felismert betegek száma az EDTA–ERA regiszterben közölt adatokhoz képest (2, 10).

Elgondolkodtató és hasonló okot feltételez *De Broe* megfigyelése, mely szerint egyes országokban az ANP-ban szenvedő dializált betegek száma és az ismeretlen okból dialíziskezelésre járó betegek száma fordított arányban van egymással, azaz, minél több az ismeretlen eredetű nephropathia miatt dializált beteg, annál kevesebb a felismert ANP-ben szenvedő beteg a dializált betegek között.

A 14,8%-os előfordulási gyakoriság azt mutatja, hogy az analgetikum-nephropathia hazánkban is egyike azoknak a leggyakoribb vesebetegségeknek, melyek végstádiumú veseelégtelenséghez vezetnek, akárcsak Svájcban (4), Belgiumban (5), Németországban (16), Ausztráliában (12), az USA-ban (19), valamint a Cseh és Szlovák Köztársaságban (10).

A kérdés fontosságának hangsúlyozására az elmúlt években Európában és az USA-ban is megjelent néhány összefoglaló az analgetikum-nephropathia korai felismerésének fontosságáról és kialakulásának megelőzési lehetőségeiről (1, 3, 9). Hasonló céllal jelentettük meg mi is közleményünket 1998-ban az *Orvosi Hetilap* hasábjain (15).

Adataink is alátámasztják azt a megfigyelést, hogy az analgetikum-nephropathia majdnem kizárólag a kombinált analgetikumokat szedőknél alakul ki (6). A leggyakrabban fogyasztott hazai gyógyszerek (lásd *1. táblázat*) főleg phenacetint, pyrazolon-származékot, coffeint és/vagy codeint tartalmaznak, ami megegyezik az irodalmi adatokkal (6). A gyógyszerek nagy része nálunk vény nélkül is kapható (a Karilt, Salvadort és a Legatint közben kivonták a forgalomból), ami nagy fokban megkönnyítette és továbbra is lehetővé teszi a gyógyszerhez való hozzájutást. Nagy valószínűséggel elsősorban a coffein- és/vagy codein-tartalmuk miatt (ezen szerek hangulat- és közérzetjavító hatásával magyarázhatóan) alakult ki hozzászokás és gyógyszerfüggés a betegek nagyrészében, s emiatt az analgetikumok szedését – amint azt néhány beteg el is mondta – a fájdalom elmúlásával sem hagyták abba. Ezen tény fontosságára *Nanra és mtsai* is felhívták a figyelmet (12).

Felvetődik az a kérdés, hogy miért választottuk elsőként a dialízisre került betegeket vizsgálatunk tárgyául, akiknél már végstádiumú elváltozás észlelhető. A válasz az analgetikum-nephropathia sajátosságaiból következik:

1. amíg a betegnek vizelete van, az analgetikumok vesén át kiválasztódó metabolitjai nap mint nap elérik a vesemedencét, valamint a hólyagot és így továbbra is fennáll az átmeneti sejtes uroepithelialis tumorok kialakulásának veszélye;

2. a krónikus analgetikumfogyasztás okozta akcelerált atherosclerosis (13) összeadódik a dialíziskezelések hatására kialakuló atherosclerosissal (17).

Tehát az analgetikum-nephropathia diagnózisa és az azt kiváltó gyógyszerek azonnali elhagyása növeli a betegek túlélési esélyeit, még akkor is, ha a diagnózis felállítása későn, már a dialíziskezelések megkezdése után történt.

Nyilvánvaló azonban, hogy a vizsgálatok végső célja az analgetikum-nephropathia kialakulásának megelőzése, melyhez további szűrővizsgálatokat tervezünk. Következő lépésben az ország több nephrológiai osztályán ismeretlen eredetű krónikus vesebetegség miatt gondozott betegek között vizsgáljuk meg az analgetikum-nephropathiás betegek előfordulását, akik száma például a debreceni és a pécsi nephrológiai centrumokban már közel van a 100-hoz. Ezen betegek nagy részében a gyógyszer szedésének abbahagyása esetén a vesebetegség további progressziójának megállása várható (18).

Végül háziorvosok, reumatológusok, fájdalomambulanciákon dolgozó kollégák, neuropszichiáterek stb. bevonásával a rendszeresen fájdalomcsillapítókra szorulók szűrővizsgálatát szeretnénk elvégezni az analgetikum-nephropathia előfordulásának megítélésére.

Jelenleg már folyamatban van a krónikus analgetikumszedők pszichés statusának megítélésére elkezdett országos vizsgálatsorozat kiértékelése.

Csak ezen adatok ismeretében lehet Magyarországon is kellő súllyal kezdeményezni, hogy a phenacetin-, paracetamol-, aminophenason-, nem szteroid gyulladásgátló és coffein/codein-tartalmú kombinált fájdalomcsillapítók hozzáférhetősége korlátozott és szabályozott legyen, valamint az orvosok, illetve a népesség széles körben ismerje meg bizonyos fájdalomcsillapítók, elsősorban huzamos szedésének vesekárosító hatását.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk mindazoknak a radiológus kollégáknak, akik az UH- és CT-vizsgálatokban segítségünkre voltak, valamint a következő nefrológus kollégáknak az adatok összegyűjtésében nyújtott segítségükért: Amma Zoltán dr. (7. sz. EuroCare, Szekszárd), Bartus Zsuzsanna dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Esztergom), Besenczi Boglárka dr. (9. sz. EuroCare, Székesfehérvár), Fazekas Attila dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Pécs), Ferenczy Sándor dr. (11. sz. EuroCare, Győr), Gál Mariann dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Esztergom), Kahler Andrea dr., Juhász Péter dr. (Kenézy Gyula Kórház, Debrecen), Kerekes Zsolt dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Kiskunfélegyháza), Kerkovits Lóránt dr. (1. sz. EuroCare, Budapest), Koncz Mónika dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Eger), Mácsai Emília dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Miskolc), Mezei Ilona dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Eger),

Pethő Ferenc dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Salgótarján), Rékasi Éva dr. (GAMBRO, Szolnok), Rozsnyai Erzsébet dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Eger), Schneider Károly dr. (11. sz. EuroCare, Győr), Simáné Kulcsár Katalin dr. (7. sz. EuroCare, Szekszárd,) Szabó Julianna dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Hódmezővásárhely), Szendrey László dr., Széll Júlia dr. (Fresenius Medical Care Dialízis Központ, Miskolc), Szlanka Beatrix dr. (Kenézy Gyula Kórház, Debrecen), Szukop Ágota dr. (3. sz. EuroCare, Veszprém), Zsom Mariann dr. (GAMBRO, Szeged).

IRODALOM: 1. *De Broe, M. E., Elseviers, M. M., Bengtsson, U. és mtsai:* Analgesic-nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant., 1996, *11,* 2407–2408. – 2. De Broe, M. E., Elseviers, M. M.: Analgesic-nephropathy – still a problem? Nephron., 1993, *64,* 505–513. – 3. *De Broe, M. E., Elseviers, M. M.:* Analgesic-nephropathy. N. Engl. J. Med., 1998, *338,* 446–452. – 4. *Dubach, U. C.:* Analgetika-Nephropathie in der Schweiz. Z. Urol. Nephrol., 1989, *82,* 143–144. – 5. *Elseviers, M. M., Bosteels, V., Cambier, P. és mtsai:* Diagnostic criteria of analgesic-nephropathy in patients with end-stage renal failure: Results of the Belgian study. Nephrol. Dial. Transplant., 1992, *7,* 479–486. – 6. *Elseviers, M. M., De Broe, M. E.:* Combination analgesic involvement in the pathogenesis of analgesic-nephropathy: the European perspective. Am. J. Kid. Dis., 1996, *28* (Suppl. 1), S48–S55. – 7. *Elseviers, M. M., De Schepper, A., Corthouts, R. és mtsai:* High diagnostic performance of CT scan for analgesic-nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. Kidney Int., 1995, *48,* 1316–1323. – 8. *Elseviers, M. M. Waller, I., Nenov, D. és mtsai:* Evaluation of diagnostic criteria for analgesic-nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. Nephrol. Dial. Transplant., 1995, *10,* 808–814. – 9. *Henrich, W. L., Agodoa, L. E., Barrett, B. és mtsai:* Analgesics and the Kidney: Summary and Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. Am. J. Kid. Dis., 1996, *27,* 162–165. – 10. *Matousovic, K., Elseviers, M. M., Devecka, D. és mtsa:* Incidence of analgesic-nephropathy among patients undergoing renal replacement therapy in Czech republic and Slovak republic. Nephrol. Dial. Transplant., 1996, *11,* 1048–1051. – 11. *Mátyus, J., Ujhelyi, L., Kárpáti, I. és mtsai:* Increase in the incidence of analgesic-nephropathy in Hungary. Nephrol. Dial. Transplant., 1997, *12,* 1774–1775. – 12. *Nanra, R. S.:* Analgesic-nephropathy in the 1990s – an Australian perspective. Kidney Int., 1993, *44* (Suppl. 42), S86–S92. – 13. *Nanra, R. S.:* Analgesic-induced renal disease. In Diseases of the Kidney (5th ed.) Szerk.: Schrier, R. W., Gottschalk, C. W. Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1993, 1104. old. – 14. *Noels, L. M., Elseviers, M. M., De Broe, M. E.:* Impact of legislative measures on the sales of analgesics and the subsequent prevalence of analgesic-nephropathy: a comparative study in France, Sweden and Belgium. Nephrol. Dial. Transplant., 1995, *10,* 167–174. – 15. *Pintér I., Nagy Judit:* Analgetikum-nephropathia. Orv. Hetil., 1998, *139,* 2839–2843. – 16. *Pommer, W., Glaeske, G., Molzahn, M.:* The analgesic problem in the Federal Republic of Germany: analgesic consumption, frequency of analgesic nephropathy and regional differences. Clin. Nephrol., 1986, *26,* 273–278. – 17. *Raine, A. E. G., Schwarz, U., Ritz, E.:* The patient with failing renal function. Hypertension and cardiac problems. In Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Szerk.: Davison, A. M., Cameron, S., Grünfeld, J. P., Kerr, D. N. S., Ritz, E., Winearls, C. G. Oxford Med. Publ., Oxford, 1998, 1885–1918. old. – 18. *Rottey, S., Vanholder, R., De Schoenmakere, G. és mtsa:* Progression of renal failure in patients with compromised renal function is not always present: evaluation of underlying disease. Clin. Nephrol., 2000, *54,* 1–10. – 19. *Sandler, D. P., Smith, J. C., Weinberg, C. R. és mtsai:* Analgesic use and chronic renal disease. N. Engl. J. Med., 1989, *320,* 1238–1243. – 20. *Wing, A. J.:* Contribution of toxic nephropathies to end-stage renal failure in Europe: a report from the EDTA–ERA registry. Toxicol. Lett., 1989, *46,* 281–292.

(Nagy Judit dr., *Pécs,* Pacsirta u. 1. 7624)

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Tudományos Kiadó

A Hévízi Gyógy- és Sportközpont Rt.
Rogner Hotel & Spa Lotus Therme Hévíz szállodájába németnyelv-tudással rendelkező

reumatológus vagy fiziotherápiás szakorvost keres

A gyógyidegenforgalomban szerzett tapasztalat előnyt jelent.
Pályakezdőt is szívesen fogadunk.
Fényképpel, magyar és német nyelvű önéletrajzzal ellátott pályázatát várjuk a **8380 Hévíz, Lótuszvirág u.** címre.
Telefon: **06 (83) 500-163**

A gyógyítás eszköztára

A Hungexpo Rt. tavaly rendezte meg először a HUNGAROMED Nemzetközi orvostechnikai és egészségügyi szakkiállítást és a hozzá kapcsolódó konferencia programot azzal a céllal, hogy átfogó fórumot teremtsen az egészségügyi ágazat szereplői számára, s naprakész információkhoz juttassa a szakembereket. A szakkiállítás hatékonyan segítette az első alkalommal bemutatkozó 119 cég marketing és üzleti tevékenységét.

A kiállítók és látogatók körében végzett felmérés eredménye igazolta a szervezők szándékának, elképzelésének helyességét, a kiállítás időszerűségét. A jelenlévő cégek 80%-a új marketing lehetőségként értékelte a HUNGAROMED-et, részvételét kiállítói céljainak elérése szempontjából sikeresnek ítélte. A látogatók számával és összetételével több mint 70%-uk volt nagyon elégedett. A résztvevők 51%-a az elvárásainak megfelelő számú üzleti kapcsolatot tudott kialakítani, 14%-uk esetében ez az eredmény felülmúlta várakozásukat. A cégek kínálatát 3 665 regisztrált szakmai látogató tekintette meg, több mint 70%-uk elsődlegesen új üzleti kapcsolat kiépítésének, a szakmai ismeretek bővítésének, illetve a piaci információk szerzésének szándékával. Beszerzési döntéseikhez a szakemberek 60%-a számára jelentett jelentős segítséget a kiállítás, s 71%-uk volt nagyon elégedett a kiállított termékek választékával.

Az idei HUNGAROMED tematikája, amely eddig az orvostechnikai, illetve a fogászati, fogtechnikai, szájsebészeti készülékeket és eszközöket tartalmazta, figyelembe véve a piaci igényeket egy új témacsoporttal a gyógyszeriparral és kereskedelemmel bővült. A kezdeményezést több gyógyszeripari szervezet is kedvezően fogadta.

A cégek bemutatkozását a szakmai támogatók szervezésében idén is tartalmas szakmai programok kísérik, melyek a kiállítás főbb témacsoportjaihoz kapcsolódnak. Második alkalommal várja a szakembereket az Egészségügyi Tudományos Konferencia, mely az idén a Globalizáció és az Európai Unióhoz történő csatlakozás aktuális problémáit veti fel. A szervezők, a Magyar Orvosi Kamara, az Egészségügyi Menedzser Klub, a Magyar Ápolási Igazgatók Egyesülete, az Egészségügyi Gazdasági Vezetők Egyesülete és a Magyar Kórházszövetség idén is nagy érdeklődésre számít. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság állította össze a Gyógyszerészeti Tudományos Konferencia programját.

A szervező Hungexpo Rt. idén is több ezer névre szóló meghívót küld ki a látogatóknak, illetve felkínálja a HUNGAROMED kiállítóinak is ezt a lehetőséget, mellyel ingyenes belépést biztosíthatnak partnereiknek.

A HUNGAROMED szeptember 4. és 7. között várja látogatóit, az orvosokat, fogorvosokat, gyógyszerészeket, az egészségüggyel foglalkozó szakembereket a Budapesti Vásárközpontban.

További információk:
Hungexpo Rt.
Telefon: 263-6494. Fax: 263-6086
e-mail:hungaromed@hungexpo.hu
www.hungaromed.hu

hungaro med

SPRINGER TUDOMÁNYOS KONFERENCIA

A Springer Tudományos Kiadó elsősorban háziorvosok számára **kredit értékű** konferenciát szervez A NEHÉZLÉGZÉS DIFFERENCIÁL-DIAGNOSZTIKÁJA témakörben
A továbbképzés helye: Kossuth Klub, Budapest VIII. Múzeum u. 7. (I. emelet)
Időpontja: 2001. június 1. 13 órától 18 óráig
Regisztrációs díj: 1500 Ft
Tesztvizsga díj: 500 Ft

Regisztráció

Alulírott..... szeretnék részt venni a 2001. június 1-én tartandó A NEHÉZLÉGZÉS DIFFERENCIÁL-DIAGNOSZTIKÁJA témakörben rendezett **TUDOMÁNYOS KONFERENCIÁN.**

Lakcím:.....

Számla címzettje:.....

Dátum:.....

.....
aláírás

Részvételi szándékát kérjük szíveskedjenek 2001. május 20-ig jelezni!

Springer Tudományos Kiadó 1012 Budapest, Márvány utca 17. VII. emelet
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 266-4774, *fax*: 266-4775. *E-mail*: sprinkia@mail.matav.hu

KAZUISZTIKA

A görögdinnyegyomor, mint a felső gastrointestinalis vérvesztés ritka oka – sikeres hormonterápia

Szigeti Nóra dr., Tóvári Eszter dr., Kovács Tibor dr., László Terézia dr.[1] és Fábián György dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Nagy Judit dr.) Patológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)[1]

A görögdinnyegyomor a gyomor ritka, ismeretlen eredetű vascularis malformatióinak egyike. Leggyakrabban autoimmun betegségekkel társul, de egyéb kórképekkel is szövődhet. Jelentősége abban áll, hogy krónikus vashiányos anaemiát vagy súlyos akut vérvesztést okozhat. Az endoszkópos kép jellegzetes: az antrumban a pylorus felé konvergáló vörös csíkok látszanak, amelyeken belül tágult kiserek szabad szemmel is megkülönböztethetők. A szövettani vizsgálat eredménye gyakran nem diagnosztikus értékű. Jellemző a dilatált mucosalis kapillárisok megléte fokális thrombosissal, a dilatált submucosus vénás hálózat és a lamina propria fibromuscularis hyperplasiája. A terápiás lehetőségek között elsősorban az endoszkópos módszereket kell megemlíteni, de emellett gyógyszeres kezelési lehetőségek is rendelkezésre állnak. A szerzők cikkükben két betegről számolnak be, akiknél az anaemiát okozó elváltozás kezelésére sikerrel alkalmaztak ösztrogén-progeszteron-készítményt.

Kulcsszavak: anaemia, görögdinnyegyomor, ösztrogén-progeszteron-készítmény, vascularis malformatio

The watermelon stomach as a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. The watermelon stomach is a rare subtype of the gastric vascular malformations of unknown origin. It can usually be observed with autoimmun diseases, but in can be associated with other conditions. It is significant, since it can cause chronic iron-deficiency anaemia or sometimes serious acute blood loss. The typical endoscopic picture is linear red streaking of the antrum with convergence at the pylorus with visible tortuous small vessels. Histological examination is frequently not diagnostic. It demonstrates specific features including dilated mucosal capillaries with focal thrombi, dilated submucosal venous plexus and fibromuscular hyperplasia of the lamina propria. Therapy mostly is endoscopic, but some medical possibilities are also known. In their paper they report two cases of watermelon stomach, the lesions were successfully treated with oestrogen-progesterone compounds.

Key words: anaemia, oestrogen-progesterone, vascular malformation, watermelon stomach

A görögdinnyegyomor a felső gastrointestinalis vérzések ritka oka, a vascularis malformatiók egyike (5, 8, 17). Az elnevezés 1984-ből *Jabbari*tól származik és arra utal, hogy az elváltozás endoszkópos képe a görögdinnyéhez hasonlatos (8). Klinikai jelentőségét az adja, hogy a pylorus felé konvergáló, ritkábban az antrumban körkörösen összefolyó, vörös csíkokat alkotó tágult kiserekből esetenként súlyos, akut, gyakrabban krónikus gastrointestinalis vérzés származhat.

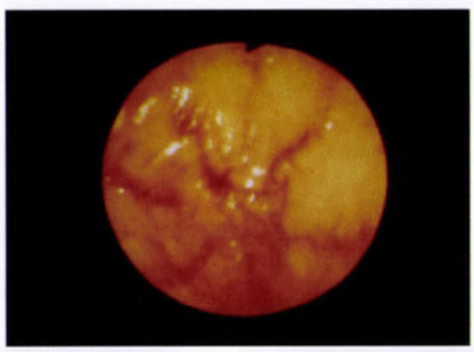
Munkánkban két esetet mutatunk be, akiknél a krónikus vérvesztés hátterében görögdinnyegyomrot igazoltunk.

Esetismertetés

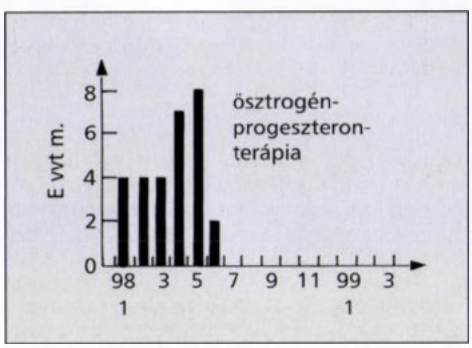
G. I. 76 éves nőbeteg. 1966 óta ismert gyógyszeresen nem megfelelően beállított hypertoniája. 1998 januárjában valószínűsíthetően az évtizedek óta fennálló magasvérnyomás-betegség következményeként kialakuló végstádiumú vesebetegséget észleltünk atrophiás vesékkel, mely miatt a beteg hemodialízis-kezelését is el kellett kezdeni. Hat hónapos obszervációnk alatt több alkalommal észleltük súlyos fokú vashiányos anaemiáját (hematokrit: 10,7%, hemoglobin: 36,4 g/l, szérumvas: 2,2 μmol/l), összesen 29 E választott vörösvértest-koncentrátumot kapott. Vizsgálataink a nőgyógyászati és hematológiai betegségeket kizárták, hasi ultrahang- és mellkas-röntgenvizsgálat negatív volt, és bár manifeszt gastrointestinalis vérzés nem jelentkezett, a széklet vizsgálata ismételten okkult vérzésre utalt. Vaspótlás melletti eritroprotein-, H_2-receptorblokkoló, protonpumpagátló-kezelés jelentős állapotjavulást nem eredményezett. Oesophago-gastro-duodenoscopiás vizsgálata során a gyomorban elszórtan savhematinos erosiók, a postbulbaris duodenumban két angiodysplasiás elváltozás látszott, az antrumban a pylorus felé konvergáló, kissé kiemelkedő vörös csíkok, ezeken belül tágult kiserek voltak megfigyelhetők. A látott kép alapján a görögdinnyegyomor lehetősége merült fel *(1. ábra)*. Többszörös biopsziás mintavétel történt. Az antralis minta hisztológiai vizsgálata mérsékelten atrophiás nyálkahártyát mutatott, felületes tágult kapillárisokkal. A súlyos anaemia miatt és a felső gastrointestinalis rendszerben észlelt vascularis malformatiók kiterjedtségének megítélésére elvégzett colonoscopiás vizsgálat a nyálkahártya diffúz atrophiáját, a szigmabél diverticulosisát mutatta, valamint több, a szigmabélben elhelyezkedő, 5–7 mm átmérőjű angiodysplasiás elváltozást. Mivel a kisérmalformatiókat a gastrointestinumban több helyütt is észleltük, az irodalomban preferált endoszkópos terápiás módszerek (1, 4, 12, 13) helyett ösztrogén-progeszteron-tartalmú (0,05 mg ösztradiol és 1 mg noretiszteron acetát naponta) gyógyszeres terápia (6, 10, 15) mellett döntöttünk. A kezelés megkezdése óta eltelt 20 hónap alatt a beteg további transzfúzióra nem szorult *(2. ábra)*, vérképe stabil volt. A gyógyszeres kezelésnek mellékhatását nem észleltük.

Cs. J. 59 éves nőbeteg. 1980-ban derült fény bőrbiopsziával igazolt szisztémás sclerosisára. 1997 februárjában feküdt először klinikánkon, mikor jelentős vashiányos anaemiáját észleltük (hematokrit: 24,3%, hemoglobin: 91 g/l, szérumvas: 4,1 μmol/l). Mellkasröntgen, hasi ultrahang, fül-orr-gégészeti, nőgyógyászati vizsgálat, csontvelői mintavétel ennek okát nem találta. Bár manifeszt gastrointestinalis vérzés nem jelentkezett, a széklet vizsgálata okkult vérzésre utalt. A felső endoszkópos vizsgálat során gastrooesophagealis refluxra és sclerodermára utaló jelet nem láttunk, az antrumban vaskosabb redőket, valamint a pylorus körüli területen körkörösen összefolyó, proximal felé

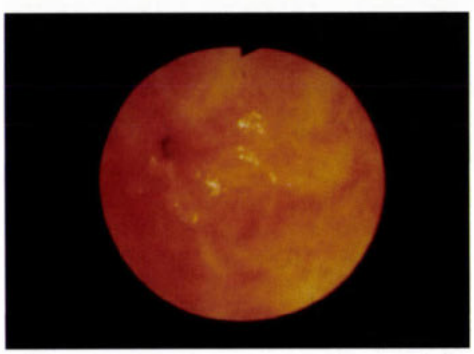
kesztyűujjszerű hosszanti csíkokat adó, kissé a lumenbe beemelkedő, kifejezetten vérbő, sérülékeny, tágult kisereket magában foglaló nyálkahártya-elváltozást észleltünk, mely alapján a görögdinnyegyomor diffúz formájának lehetősége merült fel *(3. ábra)*. A szövettani lelet megtartott szövet szerkezetű gyomornyálkahártya-részletet mutatott. A későbbiekben elvégzett kontroll endoszkópos vizsgálat során az előzővel megegyező kép látszott, a diathermiás hurokkal nyert „big particle" biopszia szövettani vizsgálata a pseudopolyposus jelleggel előemelkedő mirigyhám centrumában tágult kapilláris átmetszeteket talált vörösvértestekkel feszesen kitöltve, a lamina propria fibromuscularis hyperplasiája és a submucosus rétegben elhelyezkedő tágult vénák mellett *(4. ábra)*. Colonoscopia nem történt.



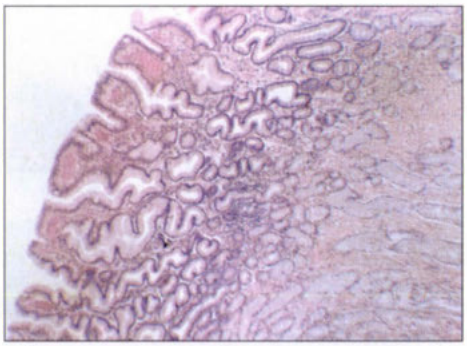
1. ábra: A görögdinnyegyomor (GAVE) endoszkópos képe
Az antrumban a pylorus felé konvergáló, kissé kiemelkedő vörös csíkok látszanak, melyeken belül tágult kiserek figyelhetőek meg



2. ábra: A görögdinnyegyomorral rendelkező beteg transzfúziós igényének változása az ösztrogén-progeszteron-kezelés hatására



3. ábra: A görögdinnyegyomor diffúz formájának (DAVE) endoszkópos képe
Az antrumban lévő, tágult kiserek által létrehozott vörös csíkok összefolyó laesiót alkotnak



4. ábra: A görögdinnyegyomor szövettani képe
Dilatált kapillárisok a mucosában vörösvértestekkel feszesen kitöltve (haematoxylin-eosin, 100 × nagyítás)

A beteg mérsékelt vashiányos anaemiája miatt vaspótlást kezdtünk. 1998 novemberében súlyosabban anaemizálódott (hematokrit: 18,7%, hemoglobin: 58 g/l, szérumvas: 1,6 µmol/l), ekkor az előzőekkel megegyező endoszkópos képet észleltünk, és ösztrogén-progeszteron-készítmény adását kezdtük (0,05 mg ösztradiol és 1 mg noretiszteron acetát naponta). A beteg azóta csak mérsékelten anaemiás, transzfúzióra nem szorul, klinikailag panaszmentes, a kezelés mellékhatását nem észleltük.

Megbeszélés

A görögdinnyegyomor kiváltó oka ismeretlen. Feltételezett tényezők: portalis hypertensio, idős kor, az antralis mucosa prolapsusa, trauma, achlorhydria, az antralis neuroendokrin sejtek proliferációja, sclerodermában a teleangiectasiás laesiók mucosalis manifesztációja (3, 5, 7, 8, 14, 16, 17).

Rendszerint egyéb betegségekhez társul: autoimmunbetegségek (az esetek 62%-a), cardiovascularis betegségek (47%), krónikus veseelégtelenség (13%), diabetes mellitus (11%), tumorok (9%), monoklonális gammopathia (7%), krónikus obstructiv pulmonalis betegség (4%), cirrhosis hepatis (2%), Parkinson-kór (2%), hypothyreosis, sarcoidosis (5).

A klinikai kép jellemző: a legtöbb beteg 45 év feletti nő az előzőekben felsorolt alapbetegségek egyikével, ismeretlen etiológiájú okkult, krónikus, időnként súlyos akut gastrointestinalis vérzéssel, elhúzódó vashiányos anaemiával (17).

Az endoszkópos kép jellegzetes: az antrum distalis harmadából kiinduló kiemelkedő vagy lapos, szemmel láthatóan tágult, kanyargós kiserekből álló hosszanti csíkok, melyek a pylorus felé konvergálnak, vagy pedig diffúzan elhelyezkedő laesiókat alkotnak. Ez utóbbi a gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE) speciális diffúz formája (DAVE) (9).

Hisztopatológiai jellemzői a dilatált kapillárisok fokális thrombosissal, a dilatált submucosus vénás hálózat és a lamina propria fibromuscularis hyperplasiája. Megjegyzendő azonban, hogy a szövettani mintavétel eredménye sok esetben nem diagnosztikus értékű (8).

A terápiás lehetőségek közül elsőként az endoszkópos módszereket kell megemlíteni (Nd-YAG-lézer-koaguláció [4, 13], argonplazma-koaguláció, bipoláris/multipoláris elektrokoaguláció [1], esetleg sclerotherapia [12]), de gyógyszeres kezelési lehetőségek is rendelkezésünkre állnak, például vaskészítmények, vértranszfúzió, ösztrogén-progeszteron-készítmények (6, 10, 15), szerotonin-antago-

nista (11), szteroid (2), újabban tranexámsav. Végső esetben jön szóba a sebészi gastrectomia. Az endoszkópos módszerek sikerrel alkalmazhatók a gastrointestinum körülírt területeire lokalizált elváltozások esetén. Az ösztrogén--progeszteron-terápia számos előnnyel jár: többszörös lokalizációban előforduló vascularis laesiók esetén is sikerrel alkalmazható, és mivel a postmenopausalis hormonterápia egyik változatáról van szó, hatásossága ennek indikációs körével bővül (például osteoporosis-profilaxis). Azon esetekben is alkalmazható, amikor az endoszkópos terápiás módszerek sikertelenek, illetve, amikor a sebészi beavatkozás túl nagy kockázatot jelentene. Hátránya viszont, hogy bizonyos esetekben (májcirrhosis, thromboemboliás elváltozások) nem használható.

Eseteink az irodalmi közlésekkel együtt azt példázzák, hogy a görögdinnyegyomor a felső gastrointestinalis vérzések ritka okaként szerepelhet. Bár kezelésében az endoszkópos módszereknek van a legnagyobb szerepük, válogatott esetekben sikerrel alkalmazható más módszer is, mint az ösztrogén-progeszteron-gyógyszerkombináció.

IRODALOM: 1. *Binmoeller, K. F., Katon, R. M.:* Bipolar electrocoagulation for watermelon stomach. Gastrointest. Endosc., 1990, *36,* 399–402. – 2. *Calam, J., Walker, R. J.:* Antral vascular lesion, achlorhydria and chronic gastrointestinal blood loss: Response to steroids. Dig. Dis. Sci., 1980, *25,* 236–239. – 3. *Fábián, Gy., Tóvári, E., Baranyay, F. és mtsai:* Watermelon stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 1999, *12,* 161–164. – 4. *Gostout, C. J., Ahlquist, D. A., Radford, C. M. és mtsai:* Endoscopic laser therapy for watermelon stomach. Gastroenterology, 1989, *96,* 1462–1465. – 5. *Goustout, C. J., Viggiano, T. R., Ahlquist, D. A. és mtsai:* The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. J. Clin. Gastroenterol., 1992, *15,* 256–263. – 6. *Hermans, C., Goffin, E., Horsmans, Y.:* Watermelon stomach. An unusual cause of recurrent upper GI tract bleeding in the uraemic patient: efficient treatment with oestrogen-progesterone therapy. Nephrol. Dial. Transplant., 1996, *11,* 871–874. – 7. *Hermans, C., Goffin, E., Van Ypersele de Strihou, C.:* More on gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) in uremic patients. Perit. Dial. Int., 1996, *16,* 536. – 8. *Jobbari, M., Cherry, R., Lough, J. O. és mtsai:* Gastric antral vascular ectasia: the watermalon stomach. Gastroenterology, 1984, *87,* 1165–1170. – 9. *Kruger, R., Ryan, M. E., Dickson, K. B. és mtsai:* Diffuse vascular ectasia of the gastric antrum. Am. J. Gastroenterol., 1987, *82,* 421–425. – 10. *Moss, S. F., Ghosh, P., Thomas, D. M. és mtsai:* Gastric antralt vascular ectasia: maintenance treatment with oestrogen-progesterone. Gut, 1992, *33,* 715–717. – 11. *Pina Cabra, J. E., Pontes, J. M., Toste, M. és mtsai:* Watermelon stomach: treatment with a serotonin antagonist (letter). Am. J. Gastroenterol., 1991, *86,* 927–928. – 12. *Rose, J. R.:* Endoscopic injection of alcohol for bleeding from gastroduodenal vascular anomalies. Br. Med. J., 1987, *295,* 93–94. – 13. *Sargeant, I. R., Loizou, L. A., Rampton, D. és mtsai:* Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long-term results. Gut, 1993, *34,* 470–475. – 14. *Scolapio, J. S., Matteson, E. L.:* The watermelon stomach in scleroderma. Arthritis Rheum., 1993, *36,* 724–725. – 15. *Van Cutsem, E., Rutgeerts, P., Vantrappen, G.:* Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. Lancet, 1990, *335,* 953–955. – 16. *Watson, M., Hally, R. J., Mc Cue, P. A. és mtsai:* Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) in patient with systemic sclerosis. Arthritis Rheum., 1996, *39,* 341–346. – 17. *Wesenfelde, L. J., Eugéne, C. Y.:* Le „watermelon stomach" ou estomac pastégue. Gastroenterol. Clin. Biol., 1991, *15,* 823–827.

(Szigeti Nóra dr., *Pécs,* Pacsirta u. 1. 7624)

A XIII Ker.-i Önkormányzat megbízásából az Angyalföld-Újlipótváros-Vizafogó Vagyonkezelő Rt.

NYILVÁNOS ÁRVERÉST HIRDET

nagyméretű, több szobából álló, megszüntetett lakásóvoda megüresedett irodahelyiségeire.

1.) **Bp. XIII., Szent István krt. 22.** (Hegedűs Gyula u. sarok) I. emeleti 9 db irodahelyiségből és hozzá tartozó kiszolgáló helyiségekből álló 243 m^2 alapterületű irodaegyüttes.
Kikiáltási ár: 150 000 Ft + 25% áfa/m^2

2.) **Bp. XIII., Tátra u. 5/B** I. emeleti 5 és fél szoba hallos, két fürdőszobás, három WC-vel rendelkező 318 m^2 alapterületű öröklakás. **Kikiáltási ár: 150 000 Ft/m^2**

3.) **Bp. XIII., Kárpát u. 7/B** I. emeleti – megszűnt óvoda – 10 szobás, hozzátartozó mellékhelyiségekkel 268 m^2 alapterületű egyéb helyiség megnevezésű ingatlant.
Kikiáltási ár: 145 000 Ft + 25% áfa/m^2

A fenti helyiségek alkalmasak orvosi, ügyvédi, irodai jellegű vállalkozásnak, kis létszámú oktatási tevékenységekre. Az árverésre meghirdetett irodahelyiségek pontos adatait, a megtekintés időpontját és az árverésen való részvétel feltételeit a XIII. Ker.-i Polgármesteri Hivatal hirdetőtábláján, ügyfélszolgálatain, valamint az Angyalföldi Vagyonkezelő Rt.-nél kifüggesztett hirdetmény tartalmazza.

Az árverés időpontja:
2001. május 24-én (csütörtökön) 9 órakor
Helye: József Attila Művelődési Központ I. emeleti tanácsterem (Bp. XIII., József Attila tér 4.)
Érdeklődni lehet: Angyalföld-Újlipóváros-Vizafogó Vagyonkezelő Rt. (Bp. XIII., Frangepán u. 44.)
Telefon: 350-3728, 350-3729

Fontos közlés előfizetőink számára!

Az Orvosi Hetilap kiadója 2001. július 1-jétől megváltozik, a kiadást a Medicina Könyvkiadó Rt. veszi át.

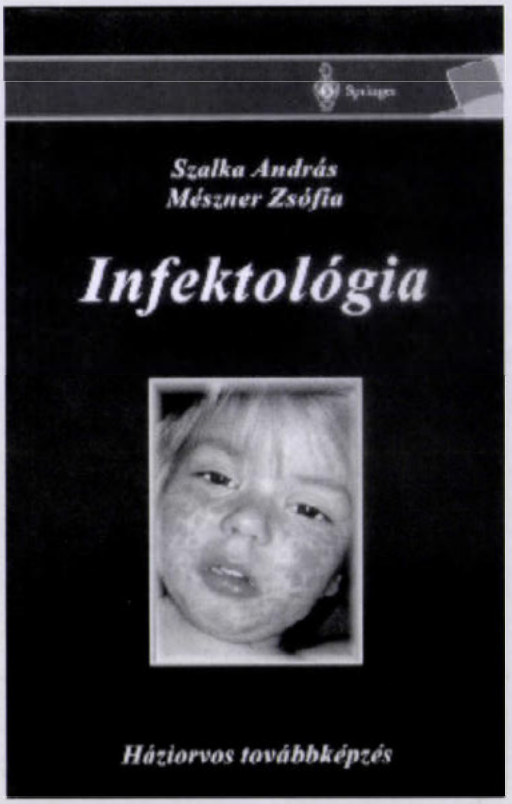
A lap kézbesítésének zavartalan folytatása érdekében kérjük, hogy valamennyi előfizetőnk szíveskedjék nevét és postai címét mihamarabb a kiadóhoz:
1054 Budapest, Zoltán u. 8.,
levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012,
telefon: 36 (1) 331-0781,
fax: 36 (1) 312-2450,
E-mail: medkiad@mail.matav.hu
eljuttatni.

Markusovszky Lajos Alapítvány

KÖNYVAJÁNLAT

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ



Szalka András – Mészner Zsófia:

INFEKTOLÓGIA

"Hiányt pótol a kiadó ennek a kötetnek újabb közreadásával. A szerzők és szerkesztők a szakterület legismertebb hazai képviselői, akik a fertőző betegségek legkorszerűbb diagnosztikus, terápiás és prevenciós szemléletét tolmácsolják művükben".

Tartalomból: a láz fogalma és ellátása; bőrjelenségekkel, nyirokcsomó-megnagyobbodással, sárgasággal, hasmenéssel járó fertőzések; légúti fertőzések; a cardiovascularis rendszert és a húgyutakat érintő infekciók; szexuális úton terjedő fertőző betegségek; bakteriális, virális és gombás eredetű fertőzések; férgek okozta betegségek; zoonózisok; néhány trópusi betegség; a fertőzések jelentősége néhány speciális szempont szerint; a prevenció kérdései; vakcináció.

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

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Szalka–Mészner:* **INFEKTOLÓGIA** című könyvet

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

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

Családorvostan

Családi medicina nyugat és kelet között. Rustamadji (Rancho Indah Estate, Tanjung Barat, Jakarta, Indonézia): Lancet Perspectives, 2000, *356*, s29.

Az Amszterdamban végzett általános orvos jelenleg Jakartában gyógynövényekkel foglalkozó családorvos. A fejlődő országban minden nap összeütközik az ősrégi kultúr-filozófiával, a szakkifejezések nehézségeivel és a modern gyógyszerek hiányával. A betegeket rendszerint kielégíti a hagyományos gyógytea és egy helyi „bölcs emberrel" való beszélgetés, akiben természetfeletti gyógyító képességeket hisznek.

A kétéves fiú orrán növekvő piros petty jelentkezett. Az orr-fül-gégész műtétet javasolt. A szülők a beavatkozás miatt aggódtak a gyermeküket. Nem értették a szakkifejezéseket, nem tetszett a kórházi költség sem. A hagyományos medicina isteni ajándék, amiért nem jár ellenszolgáltatás. Az alternatív medicinához fordultak. Három hónapos gyógynövénykúra után a fiú meggyógyult.

Indonéziában a hagyományos medicina igen elterjedt. A családorvos kiegyensúlyozza a modern tudományos nyugati és a hagyományos keleti orvoslást és visszaállítja a test harmóniáját. A szerző hiszi, hogy e két módszer megfelelő kombinációjával szolgálhatja legjobban a betegek érdekeit.

Kollár Lajos dr.

Mindennapi élet az általános praxisban. Rebhandl, E., President of the Austrian Society for General Practice and Family Medicine (Haslach, Ausztria): Lancet Perspectives, 2000, *356*, s30.

A szerző leírja a saját és a szomszéd kisvárosban lakó barátja általános orvosi praxisát egy júniusi napon Ausztriában. Szokás szerint aznap is 6.30-kor keltek, 7.15-kor egy férfi késsel elvágta az ujját. Összevarrta. A segédkező nővér tetanuszvakcinát adott és a sebet bekötötte. A sérültet beteglappal és utasításokkal látták el.

Pár korty tea és sütemény után folytatták a munkát. A váró már tele volt torok-, fül- és derékfájós betegekkel. Jöttek még szédüléssel, magas vérnyomással, diabetesszel, gyomorégéssel és más panaszokkal is.

A szomszéd kollégát 7-kor keringési beteghez hívták. Kórházba küldte. Hazafelé pár perc alatt megreggelizett, ezért késett a 8-órás rendelés. Több felnőtt- és gyermek hasmenéssel várakozott. Egy négyéves fiúnak erősen fájt a hasa. Appendicitis gyanújával kórházba utalta. Azonnal megoperálták. Eközben családi problémáival egy régi depressziós nőbeteg érkezett.

12.30-kor fejeződött be a rendelés. A nehéz nap kifárasztotta őket, de a betegek elégedettsége mindenért kárpótolt. Rövid ebéd-pihenő után a házi beteglátogatások következtek, amely alkalmat nyújtott a vidék szépségeiben való gyönyörködésre is.

Késő délután jutott idő a családra és a sportra is. Az éjjeli és a hétvégi ügyelet, valamint a szomszéd kollégákkal való baráti kapcsolat mindig biztosítja a betegellátást, ugyanekkor az orvos is élvezheti a szabadidejét.

Aznap este egy rendezvényen a magas vérnyomásról beszélt. Sok kérdést tettek fel. Kollégája a barátaival a diabetes kezeléséről cserélt véleményt.

[Ref.: A referens medikus korában így tanulta: Az orvos, a rendőr, a tűzoltó és a katona nem azért kapja a fizetését, hogy azt minden nap ledolgozza, hanem szükség esetén lássa el a feladatát.]

Kollár Lajos dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Csecsemőkoruktól csökkent telítettségű zsír- és alacsony koleszterin-tartalmú diétán tartott ötéves gyermekek neurológiai vizsgálata. Rask-Nissilä, L. és mtsai (Cardiorespiratory Research Unit, University of Turku, Kiinamyllynkatu 10, FIN-20520 Turku, Finnország): JAMA, 2000, *284*, 993–1000.

A szérum magasabb koleszterintartalma és az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin-koncentrációja szoros kapcsolatban vannak zsírcsíkokkal, melyeket gyermekek boncolása során az aortafalban találtak. Ez arra utal, hogy a gyermekkori magas szérumkoleszterin hajlamosít későbbi atherosclerosisra és coronaria-betegségre.

Az „atherosclerosis az ifjúságban" vizsgálat szerint a 15–19 éves amerikaiak felének aortafalában zsíros csíkok, jobb a. coronariájukban „laesiók" látszottak.

Több adat van arra vonatkozólag, hogy az atherosclerosis megelőzésére alkalmazott kora gyermekkori diéta mellett néhány szerző adataival ellentétben, a testi fejlődés rendben volt. Nincs azonban elegendő bizonyíték a diéta befolyásáról a neurológiai fejlődésre.

Ennek tisztázása céljából 12 szerző véletlenszerűen gyűjtött össze 1062, hét hónapos csecsemőt az egészségesekkel foglalkozó intézetekből. 1990 és 1992 között kezdték meg náluk a csökkent telítettségű zsír- és az alacsony koleszterintartalmú diétát. A napi energiabevitel 30–35%-a volt zsír. A telített, egyszeresen telítetlen, többszörösen telítetlen zsírsavak aránya 1:1:1 volt, a napi koleszterinbevitel 200 mg alatt maradt.

Ötéves korban még 496 gyermek volt elérhető. 522 szolgált kontrollként. A diétás csoport szérum zsírsav- és koleszterintartalma alacsonyabb volt, mint a kontrolloké. Testi és neurológiai fejlődésük ugyanakkor legalább olyan jó volt, mint a kontrollcsoporté.

Ez a vizsgálat tehát alkalmas arra, hogy az alacsonyabb zsír- és koleszterintartalmú étrendtől való félelmet eloszlassa.

A félelem alapja az, hogy 3 éves kor végéig a központi idegrendszer növekedése 75%-ban befejeződik. Az agy a *korai malnutritio* következményeit nehezen pótolja. A csecsemőkorukban *éhezők* neurológiai (és intellektuális) fejlődése emiatt elmarad az átlagtól. Ez általában 11–18 éves korban lesz nyilvánvaló.

Az itt leírt diétában a koleszterin endogén szintézise elegendő a neurális membrán felépítéséhez. Szükség van viszont kellő mennyiségű linolsav és linolénsav bevitelére, melyek szintén tartozékai a neurális membránoknak. Lényegesek a kognitív és vizuális fejlődéshez. A kísérleti diéta minderre elegendő volt, mert különböző tesztekkel vizsgálva a gyermekeknél sem testi, sem neurológiai fejlődésében nem mutatkozott elmaradás. Ugyanakkor a diéta elérte célját, mert tartósan csökkent mind a szérum-HDL, mind az LDL-koleszterin szintje. Ez a tartós, 3–5%-os kora gyermekkori koleszte-

rinszint-csökkenés pedig döntően befolyásolhatja a felnőttkori koszorúérbetegség előfordulását.

(40 idézett közlemény, 3 ábra, 2 táblázat.)

Máttyus Adorján dr.

Diabetológia

Korlátozott ízületi mozgás 1-es típusú diabeteseseken. Férfiak és nők microangiopathiás és szubklinikus macroangiopathiás társulásának különbözősége. Frost, D., Beischer, W. (Med. Klin. 3 Bürgerhospital, Zentrum f. Innere Med., Tunzhofer Str. 14–16. 70191 Stuttgart, Németország): Diabetes Care, 2001, *24*, 95–99.

A korlátozott ízület mozgás, más néven a *diabeteses cheiroarhropathia* elég korai szövődmény már gyermekkorban is, 1-es típusú diabetesben (és 2-es típusúakban is) 35–50%-ban fordul elő. Mindkét kéz ötödik ujjának extenziós hibájával kezdődik a betegség, majd ráterjed az interphalangealis és a metacarpophalangealis ízületekre is. Időnként a nagyobb ízületekre is ráterjed. Klinikai megnyilvánulása leginkább az *apácák imádkozó kéztartásáról* ismert. A német szerzők azt vizsgálták, hogy 1-es típusú diabeteses betegeiken a korlátozott ízületi mozgás mutat-e valamilyen párhuzamot érrendszeri szövődményekkel.

335, 1-es típusú diabeteses beteget néztek át az említett szempontok figyelembevételével. 191 nő és 144 férfi alkotta a betegcsoportot, életkoruk 14–40 év között volt, valamennyien fehér bőrűek voltak. Valamennyi betegen a korlátozott ízületi mozgás mellett megnézték a retinopathia, az előrehaladottabb nephropathia és a hypertonia jelenlétét is, a laboratóriumi vizsgálatok közül a szénhidrát-anyagcsere paraméterei mellett a lipidháztartás értékeit is ellenőrizték. Szonográfiás módszerrel valamennyi betegen megnézték a *carotis arteriák intima-media vastagságát*, amelyből következtettek a korai atherosclerosisra és az esetleges *plakkok* vastagságára (1 mm-nél nagyobb) is figyelmet fordítottak.

A *korlátozott ízületi mozgás gyakoriságát 33,7%-ban észlelték*, ez *29,8%-ban* fordult elő *nőkön* és *38,9%-ban férfiakon*. A *diabetes tartamának hosszúsága* szignifikáns *összefüggést mutatott az ízületi korlátozottság meglétével*. Az ízületi mozgászavarokkal rendelkezők között a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a carotisok intima-media vastagsága szignifikánsan nagyobb volt, mint abban a 222 betegben, akiknek még nem volt klinikailag kimutatható ízületi mozgáskorlátozottságuk. Egyébként az életkor, a HbA_{1C}, a lipidek, valamint a szisztolés és a diasztolés vérnyomás a férfiak és nők tekintetében nem mutatott különbséget, akár volt a betegnek ízületi mozgáskorlátozottsága, akár nem. Viszont *az ízületi mozgáskorlátozottságú férfiaknak jelentősebb volt a veseérintettsége, a retinopathiája és a hypertoniája, mint azoknak a férfiaknak, akiknek még ízületi panaszaik nem voltak. Nőkre* vonatkoztatva volt még egy másik érdekes megállapítás is, nevezetesen az, hogy azoknak a nőnek, *akiknek már ízületi panaszaik voltak, a carotis intima-media vastagságuk és a plakk-képződésük is szignifikánsan nagyobb volt*, mint az ízületi szempontból panaszmentes nőknek.

Az igen részletes vizsgálatokból a szerzők, azt a következtetést vonták le, hogy az *ízület mozgáskorlátozottság férfiakra vonatkoztatva indikátora az egyidejű microvascularis szövődményeknek* is, és *nőkre vonatkoztatva az ízületi részvétel társul korai macrovascularis szövődményekkel.*

Iványi János dr.

Lipoatrophia társulása inzulinpumpával adott lispro inzulin terápa során. Griffin, M. E., Feder, A., Tamborlane, W. V. (Pediatr. Endocrin. Yale Univ., 333 Cedar St., New Haven, CT 06520, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 174.

Lipoatrophia elvileg nem jelentkezhet a legjobban tisztított inzulinkészítmények, a humán inzulinok adása során, szórványos közlések azonban vannak már. A szerzők szubkután inzulininfúzióban bejuttatott (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) lispro inzulin adása során 2 betegen is észlelték lipoatrophia kialakulását.

A *tízéves* fehér bőrű kislány diabetese 6 éve ismert, napi kétszer adott humán NPH és Humulin-Regular inzulinra, valamint ultralente inzulinra diabetese közel egyensúlyi állapotba került (HbA_{1C} 7,8–8,7%). Éveken keresztül az inzulin beadási helyén, a biceps izomzat fölött, enyhe lipohypertrophián kívül semmi bőrön jelentkező szövődménye nem volt. Két évvel jelenlegi felvétele előtt a többször jelentkező hypoglykaemiák, valamint a növekvő HbA_{1C}-értékei miatt átváltottak szubkután inzulininfúzióra. Ebben naponta 35–40 E lispro inzulint juttattak be. Erre a kezelésre a kislány teljesen rendbe jött, azonban 1 évvel a pumpaterápia beiktatása után az elülső hasfalon progrediáló lipoatrophia jelent meg. Ekkor a szerzők a Lilly lispro inzulinját felváltották a Novo humán reguláris inzulinjára és a további adás során progressziót nem észleltek, bár fényképpel illusztrálva a lipoatrophiás területek változatlanok maradtak.

A *második beteg* 51 éves, fehér bőrű, 1-es típusú diabeteses volt évtizedes diabeteses előzménnyel. Ez a beteg ugyancsak infúziós pumpakezelést kapott évek óta (Velosulin, Novo Nordisk). A pumpakezelést megelőzően a marha sertés NPH és reguláris inzulinkezelés során semmiféle bőrszövődményt nem észleltek. Társbetegségek közül ischaemiás szívbetegség, emelkedett LDL-koleszterin, hypothyreosis, enyhébb retinopathia és distalis sensoros neuropathia volt még említésre méltó. Kétéves Velosulin-kezelés után áttértek (az okot nem közlik) lispro inzulin-kezelésre, ezzel diabetese teljesen rendben volt. Bő 1 évvel a lispro inzulin kezelésétől számítva a has bőrén és a combokon lipoatrophiás jeleket figyelt meg. Amint váltás történt humán reguláris inzulin adására ugyanazzal a MiniMed pumparendszerrel, további progressziót nem láttak. Egyelőre semmiféle magyarázatot nem tudnak a szerzők adni arra vonatkozóan, hogy a lispro inzulin adása után, miért jelentkezhetett lipoatrophia, hiszen az immunológiai szempontból is a legtisztább inzulinról van szó.

Iványi János dr.

A terhességi cukorbetegség kezelésének tervezésére alkalmas döntéstámogató rendszer (DIABNET) vizsgálata. Hernando, M. E., Gomez, E. J., Corcoy, R. (ETSI Telecommunicacion, Grupo de Bioingenieria y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, 28040 Madrid és Servicio de Endocrinologia y Nutrición, Hospital S. Pau de Barcelona, Barcelona, Spanyolország, Spanyolo., E-mail: elena@gbt.tfo.upm.es): Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2000, *65*, 235–248.

A terhességi cukorbetegség a terhes nők 10%-át érinti a terhesség utolsó hónapjaiban és általában a szülés után

eltűnik. Következtében alkalmanként magzatkárosodás is létrejöhet. Kezeléséhez többnyire elég a diéta, de egyes eseteiben inzulinkezelésre is szükség lehet. A beteg nők otthonukban ellenőrzik a vércukrukat és vizeletüket, továbbá gyakran, 1–2 hetente felkeresik kezelőorvosukat is. Mivel az orvosoknak nagymennyiségű adatot kell kezelniük, ezért a szerzők a terhességi cukorbetegség monitorozásához és a terápia megtervezéséhez kifejlesztettek egy ismeret alapú (knowledge based) döntéstámogató rendszert (decision support system), DIABNET néven. A DIABNET mennyiségi és minőségi intelligens modulokat egyesít, amelyek a diétával és az inzulinos kezeléssel kapcsolatos tanácsokat állítanak elő. A rendszer, úgy van megalkotva, hogy egészségügyi intézményekben lehessen alkalmazni és így a DIABTel nevű telemedicinális szolgáltatáshoz kapcsolódva lehetséges a betegek monitorozása.

A DIABNET bemeneteli adatai a betegek önmonitorozásának adatai (vércukor, diéta és módosításai, ketonuria mérése), amik hiányosak is lehetnek. A kimenet a diétára és az inzulinkezelésre vonatkozó minőségi és mennyiségi adathalmaz. A DIABNET-rendszer maga utánozza a diabetológus gondolkodási folyamatát, mennyiségi és minőségi moduloknak hibrid architektúrába való egyesítésével. A rendszer magja egy valószínűségi minőségi modell, amely végrehajtja az esetazonosítás folyamatát. A modell elemzi az egyes napokból származó, nem teljes adatokat. A több napból, akár egy hétből származó adatok alapján pedig megállapítja, hogy az anomália rendszeresen vagy csak sporadikusan lép fel. A végső lépés az, hogy a DIABNET mennyiségi és minőségi terápiás változásokat javasol, amelynek során figyelembe veszi a beteg jellegzetességeit, az eddigi kezelést és az inzulin abszorpciós profiljai közötti interakciókat.

A továbbiakban igen részletesen ismertetésre kerül, hogy a szerzők milyen módszerrel vizsgálták a DIABNET-rendszer gyakorlati, klinikai alkalmasságát. Ehhez kidolgoztak egy szubjektív kérdőívet és a rendszer vizsgálóinak ezt kitöltve kellett arról dönteniük, hogy a DIABNET által javasoltakkal mennyiben értenek egyet. A szubjektív módszer mellett objektíven is értékeltek, amennyiben összehasonlították a DIABNET és a diabetológusok javaslatait.

A rendszert *[Ref.: mindössze]* 9 terhességi cukorbetegségben szenvedő nő esetében vizsgálták, akik monitorozási ideje 2–9 hét között volt. Összesen 313 betegnapot elemeztek. Inzulinkezelésre 3 beteg esetében volt szükség. A DIABNET a kezelés módosítását az esetek 92%-ában jelezte megfelelően. Javaslatait az esetek 80%-ában fogadták el a szakértő diabetológusok.

Egy döntéstámogató-szakértő rendszer orvosi alkalmasságának vizsgálatához nem elégségesek komputeres módszerek, ezért került sor az értékelés kivitelezéséhez diabetológusok bevonására is. Az eredmények bíztatóak és a DIABNET a szerzők szerint, alkalmas arra, hogy klinikai alkalmazására telemedicinális szolgáltatás keretében széles körben sor kerüljön.

Dervaderics János dr.

A tiazolidinedionok nem hypoglykaemiás hatásai. Parulkar, A. A. és mtsai (Fonseca, V. A. = Dept. of Med., Section of Endocrinol., Tulane Univ., Med. Center, SL53, 1430 Tulane Ave., New Orleans, LA 70112-2699, USA): Ann. Intern. Med., 2001, *134*, 61–71.

A 2-es típusú diabetesesek kezelésére kb. 1 évtizede használatosak a tiazolidinedion-készítmények, amelyek plazmaglükóz-szintet csökkentő hatása jól ismert. A troglitazont, az első készítményt ebből a csoportból az USA-ban, 1997-ben engedélyezték, rövid 3 év múltán azonban már ki is vonták a forgalomból májkárosító hatása miatt. Második generációs készítmények, a *rosiglitazon* és *pioglitazon* 2 éve vannak forgalomban, egyelőre az első készítményhez hasonló, súlyos májkárosodásokat még nem írtak le, következtetéseikben mindössze 2 vitatható közlemény jelent eddig meg a rosiglitazon májkárosításáról. Annak ellenére, hogy az első készítményt már kivonták a forgalomból, a kutatás változatlanul tovább folyik és ebben a közleményben a szerzőcsoport *104 irodalmi adat* felhasználásával összefoglalót közöl a tiazolidinedionok nem hypoglykaemiás, de a terápiában felhasználható egyéb hatásairól. Sok más egyéb adat mellett kiderült, hogy ezeknek a készítményeknek a hatását egy *nukleáris receptor*, a *PPAR*-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) mediálja. A tiazolidinedionok hyperglykaemiát csökkentő hatása kísérleti körülmények között egyre szélesebb körben ismert.

A szerzők sorra veszik a készítmények hatását *a cardiovascularis kockázati tényezőkre (lipidek, koaguláció és fibrinolízis, vérlemezke-összecsapzódás, testsúly és zsíreloszlás, microalbuminuria,* valamint *direkt vascularis hatások).*

A *lipidekkel* kapcsolatban az eddigi adatok, azt támasztják alá, hogy a troglitazon szignifikánsan csökkenti a szérum triglicerid-szintjét, javítja a 2-es típusú diabetesesek HDL-koleszterin szintjét és emeli az LDL-koleszterinszintet is. Ez utóbbi első pillantásra előnytelennek tűnik, arról van szó azonban, hogy az LDL-koleszterinnek csak a nagyobb részecskéit növelik ezek a szerek és ezek kevésbé atherogén hatásúak.

A *véralvadásra és a fibrinolízisre* vonatkozóan kimutatták, hogy a készítmények nemcsak az érfalra hatnak direkt módon (csökkentve a plazminogén aktivátor-inhibitor 1-szintjét (PAI-1), hanem indirekt módon a májszintézisre is. A kísérleti eredményeknek azért is van nagyobb jelentőségük, mert ismeretes, hogy a megnövekedett PAI-1-szint integráns része az inzulinrezisztencia szindrómának és szignifikánsan függ össze a plazma inzulin- és triglicerid szintjével. A polycystás ovarium szindróma eseteiben a troglitazon ugyancsak szignifikánsan csökkenti a plazma PAI-1-szintjét.

A tiazolidinedion-készítmények testsúlynövelő hatása klinikai vizsgálatok alapján is ismert, a részletesebb vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a troglitazon-terápia az intraabdominalis zsíreloszlást csökkenti és nem hat a test össz-zsírtartalmára vagy súlyára.

Állatkísérletekből ismeretes, hogy a tiazolidinedion-készítmények védő hatást gyakorolnak *nephropathiá*val szemben. Néhány klinikai eredmény is bizonyítja, hogy egyéb szerekkel szemben, például a rosiglitazon, csökkenti az albuminuriát. Ennek a megfigyelésnek olyan további felhasználása lehet, hogy a tiazolidinedion-készítmények az ACE-gátlók mellett szerepet játszhatnak a diabeteses nephropathiások kezelésében.

A *direkt vascularis hatások* kérdése rendkívül szerteágazó, azonban ezekből az is emelhető ki, hogy például troglitazon az emelkedett vérnyomást az inzulinrezisztenciára kifejtett hatásánál fogva javítja (az endothelium-dependens vasodilatatio javítása, a kalciuminflux és a kalciumszenzitivitás csökkentése, az endothelin-1 expresszió-

jának gátlása stb.). Mindezek mellett a készítmények növelik a cardiac output-ot, a stroke térfogatát, a perifériás vascularis rezisztenciát, a coronariák relaxációját idézik elő, vasorelaxáns hatásuk van az emberi kisartériákra, csökkentik a brachialis artériák vazoaktivitását és a vascularis simaizomsejtek migrációját.

Bár a készítmények nem stimulálják az inzulin-elválasztást, újabb vizsgálatok a *pancreas* β-sejt funkcióra gyakorolt hatásukat már leírják. Ebben vagy a szabadzsírsavak szintjét redukáló hatásuk, vagy a β-sejtekre ható direkt effektusuk érvényesül. Ez utóbbiak még experimentális jellegű eredmények, hasonlóképpen a *ráksejtekre* való hatásuk is, amelyek elsősorban a ráksejtek növekedésének csökkentésében és például az emlőrák sejtjeinek apoptosisnövelő hatásában nyilvánulnak meg. De hasonló csökkentő hatásokat írtak már eddig is le a *csontvelő adipogenezisére,* a polycystás ovarium szindrómában a *szteroidogenezis* csökkentésére, a petesejtben a *progeszteronprodukció csökkentésére* és a *zsírszövetre* vonatkozólag is vannak ígéretes kísérletek (részben az adipocytákkal, részben a praeadipocytákkal kapcsolatban).

Néhány szóban a szerekre bekövetkező *nem kívánt hatásokról* is szó esik, így röviden az elsősorban troglitazon okozta májkárosodásokról, továbbá a hematokrit csökkenéséről. A közlemény értékét az említett 105 irodalmi adat nagymértékben emeli.

Iványi János dr.

A dohányzás ártalmai

A kaliforniai dohányellenes program kapcsolata a cigarettafogyasztás és a szívbetegségek okozta halálozás csökkenésével. Fichtenberg, C. M. és mtsai (Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 1772–1777.

A kaliforniai választók döntése alapján 1988-ban a cigaretta adóját 25 centtel felemelték, ebből 5 centet dohányellenes oktatási kampányra fordítottak, létrehozva a valaha volt legnagyobb dohányellenes programot. Az adóemelés mellett médiakampányban agresszíven támadták a dohányipart, az épületek tiszta levegőjét és dohányfüstmentes társadalmat célzó közösségi programot hoztak létre.

A tanulmány szerzői a többszörös regressziós elemzés módszerével vizsgálták az egy főre eső cigarettafogyasztás és a szívbetegségek okozta életkorhoz igazított halálozás alakulását Kaliforniában és az USA más területein 1988 után (amikor a program „virágjában volt") és 1992-t követően, amikor a programot „megszelidítették".

1988-ig a dohányosok prevalenciájának csökkenése hasonló volt Kaliforniában, mint az USA más területein (évi 0,74%, illetve 0,77%). 1989-et követően Kaliforniában az évenkénti csökkenés mértéke 1,06%-ra gyorsult, az USA más területein ellentétesen alakult, évi 0,57%-kal. Hasonló jelenség volt megfigyelhető 1992-től az egy főre eső cigarettafogyasztásban, valamint a szívbetegség eredetű halálozásban is: Kaliforniában évenként 2,72 csomag/évvel nagyobb volt a csökkenés, mint az USA más területén ($p = 0{,}001$) és évente 100 000 lakosra 1,71-gyel alacsonyabb volt a szívbetegségek okozta halálozás ($p < 0{,}001$). Kalifornia kormányzóját 1992 végén bírósági döntés kötelezte a médiakampány megszakítására. A következő évtől kezdve a kaliforniai és az országos adatok közötti különbség mérséklődni kezdett, mind a cigarettafogyasztásban, mind a szívbetegség okozta halálozásban. A szerzők számításai szerint a cigarettafogyasztás és a szívbetegség okozta halálozás között kvantitatív kapcsolat van.

Végül is Kaliforniában 1989 és 1997 között a program hatására 33 300 emberrel kevesebb halt meg szívbetegség következtében, de 8300-al több, mintha az eredeti programot folytatták volna.

Mindenfajta dohányellenes program létjogosultságát az adja meg, ha az egészségi állapot javulását, a morbiditás és a mortalitás csökkenését eredményezi. A kaliforniai példa bizonyítja, hogy átfogó és agresszív dohányellenes programmal már rövid távon csökkenteni lehet a szívbetegség okozta halálozást.

Vadász Imre dr.

Érbetegségek

Májbetegség herediter haemorrhagiás teleangiectasiás betegek esetén. Garcia-Tsao, G., Korzenik, J. R. és mtsai (Division of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine, 333 Cedar St., P. O. Box 3333, New Haven, CT 06520): N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 931–936.

A herediter haemorrhagiás teleangiectasia vagy Osler-kór, autoszomális domináns öröklődésű kórkép, amelyet sok szervet érintő angiodysplasiás laesiók (teleangiectasiák vagy arteriovenosus malformációk) jellemeznek. Az angiodysplasiás laesiók sok szervet érinthetnek, beleértve a bőrt, a tüdőt, a gastrointestinalis rendszert és az agyat. A májérintettség 8 és 31% között van.

A szerzők, 1994 és 1998 között centrumukban 400 Osler-kóros beteget vizsgáltak. Közleményükben 19 olyan Osler-kóros beteg klinikai jellegzetességeiről számolnak be, akiknek májérintettsége bizonyított volt. A minden esetben elvégzett CT mellett 15 betegben hemodinamikai vizsgálat és/vagy angiográfia is történt. Mind a 19 beteg (férfi:nő = 5:14, átlagéletkor 55 év) pozitív családi anamnézissel rendelkezett. Mindegyik beteg esetén kiszélesedett arteria hepatica igazolódott az angiográfia és/vagy a CT-vizsgálat során. Az átlagos követés 25 hónap (6-tól 56-ig) volt. A domináló klinikai tünetek alapján a betegek három csoportba voltak sorolhatók: 1. magas volumenű szívelégtelenség, 2. portalis hypertonia, 3. epeúti betegség.

Nyolc betegnél a klinikai tünetek a magas volumenű szívelégtelenséggel egyeztek meg. A szívindex ebben a csoportban volt a legmagasabb. Hét esetben a májfunkciók kórosak voltak. E betegcsoport a keringési elégtelenség terápiájában elfogadott komplex gyógyszeres kezelésben részesült. A követés során 4 beteg állapota stagnált, 3 beteg állapota javult, egy beteget veszítettek el biliaris szepszis tünetei között.

Hat beteg esetén domináltak a portalis hypertonia tünetei (ascites, varixvérzés). A jellemző hemodinamikai eltérés az emelkedett vena hepatica végnyomásgrádiens volt. A követés során 2 beteg állapota javult, 4 beteg halt meg (1 varixvérzés, 3 teleangiectasiákból eredő, uralhatatlan vérzés miatt).

Öt beteg esetén észleltek emelkedett alkalikus foszfatáz-szintet, melyhez minden esetben az epeútrendszer radiológiailag kimutatható abnormalitásai (Caroli-betegséghez vagy primer sclerotisáló cholangitishez hasonló morfológia) társultak. A követés során 2 beteg állapota spontán javult, 1 beteg állapota nem változott, 1 betegnél szívelégtelenség alakult ki és 1 beteg halt meg májtranszplantáció során, vérzés miatt.

Osler-kór esetén a májérintettség klinikai megjelenését a sönt fajtája (ar-

teriovenosus vagy arterioportalis), mérete és az érintett máj vérkeringésre gyakorolt általános hatása határozza meg. A hypervolaemiás szívelégtelenségben szenvedők általában arteriovenosus, a portalis hypertoniás betegek arterioportalis sönttel rendelkeznek. Epeúti stricturákhoz vezet az epeágrendszert ellátó arteria hepatica arteriovenosus söntje által okozott hipoperfúzió és peribiliaris ischaemia, mely következményes epeútnekrózist okoz. Osler-kór esetén a májbiopsziát nagyrizikójú, felesleges beavatkozásnak tartják, hiszen a szövettani vizsgálat nem segít a májérintettség kimutatásában és osztályozásában. Osler-kór esetén, amennyiben májérintettség is fennáll, a kezelést a tünetek, a klinikai manifesztáció határozza meg. Arteria hepatica-embolizáció és -ligáció, illetve májtranszplantáció szövődményeinek aránya a söntök, illetve vérzés veszélye miatt magas.

Pécsi Gyula dr.

Fog- és szájbetegségek

Egyenlőtlenség a gyermekek „orális" egészségében és a fogászati gondozáshoz való hozzáférhetőségben. Mouradian, W. E., Wehr, E., Crall, J. J. (Departments of Pediatrics, Pediatric Dentistry, Medical History and Ethics, and Health Services. University of Washington, and Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, USA): JAMA, 2000, *284,* 2625–2631.

A szuvasodás a leggyakoribb krónikus betegség a gyermekkorban és 5–8-szor gyakrabban fordul elő, mint az asthma. 10–12 éves korra a gyermekek több mint 50%-ának van szuvas foga, ez a szám a késő serdülőkorra már 80%.

A caries multifaktoriális betegség, kialakulásában elsősorban nagy szerepe a szénhidrátokat savvá bontó streptococcus mutánsnak van. Ezek a savak demineralizálják a zománcot. A folyamatot a fluoridok képesek visszafordítani.

Gyermekkorban a szuvasodás komplex prevencióval megelőzhető. A komplex prevenció magába foglalja a víz fluordúsítását, a fogorvosok által végzett helyi fluoridkezelést, a barázdazárók alkalmazását, a fluoridot tartalmazó fogkrémek használatát és a megfelelő táplálkozási szokásokat.

A nem kezelt szuvasodás rövid időn belül hozzájárulhat egy újabb carieses laesio, abscessus és cellulitis kialakulásához. A tejmolárisok elvesztése elősegíti a malokklúziók kifejlődését. Fogászati problémák miatt a gyermekek évente mintegy 52 millió iskolai óráról vannak távol.

A fog- és szájbetegségek a felnőtt korban kihatnak a beszédre, a táplálkozásra, a produktivitásra és az életminőségre is. A parodontalis betegségeket kapcsolatba hozzák a felnőttek cardiovascularis problémáival, a stroke-kal és a terhes nők esetében az idő előtti kis súllyal születéssel.

A fogászati gondozás tekintetében nagy egyenlőtlenség mutatkozik az USA-ban. Öt gyerekből csak egy gyerek kap megfelelő ellátást. Az ellátásbeli egyenlőtlenség okai a klinikák nem megfelelő földrajzi elhelyezkedése és a fogorvosok nem megfelelő száma az állami betegellátásban. Ehhez járul még hozzá, hogy relatíve kevés gyermekfogorvos van.

Alacsony jövedelmű és kisebbségi családokból származó gyermekeknek rosszabb a fogazati statusa, kevesebbet járnak fogorvoshoz és kevesebb preventív barázdazárásban részesülnek. Majdnem háromszor annyi gyermeknek nincs fogászati biztosítása, szemben az általános orvosi biztosítással. A caries előfordulása és súlyossága összefügg a családok szociális, gazdasági helyzetével, minden korcsoportban. Sok gyermekgyógyásznak nem elég a fogászati ismerete ahhoz, hogy elősegítse az „orális" egészséget.

A szerzők javaslata elsősorban financiális ösztönzés, hogy elsőbbséget kapjon a primer prevención belül a korai gondozás, rendszeres szűrés, fogászati diagnózis és kezelés, integráció a fogászati és orvosi gyakorlat között, a kutatás és a betegellátás területén. A két szakma integrációját segítené elő, hogy fogorvosi rezidensek gyermekosztályon is dolgozzanak.

A szerzők ajánlása az egyenlőtlenség megszüntetésére: Erős kezű nemzeti vezetés, amely össze tudja fogni mindazokat az embereket, akik felelősek a gyermekek egészségéért; általános orvosok, fogorvosok, oktatók, kutatók, szakmai szervezetek és a szülők.

Tarján Ildikó dr.

Képalkotó eljárások

Képalkotó eljárások szerepe a neuromuscularis betegségek diagnosztikájában. Reimers, C. D., Kele, H., Bittermann, H. J. (Abt. für Klinische Neurophysiologie, Georg – August Universität Göttingen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125,* 1371–1374.

Neuromuscularis betegségek gyanújakor végzett vizsgálatok célja az izomparenchyma (izomrostok) működésének kiderítése. Idetartozik a beteg együttműködésének feltételezésével, a működőképes izomrostok részesedésének megállapítása, az izomenzimek (kreatinkináz, aldoláz) vizsgálata, az elektromiogram (EMG) készítése. Az izommesenchyma, valamint elváltozásai (intramuscularis kötőszövet, zsírszövet, meszesedések, az izomzat ödémája, vérzések, amyloid elváltozások stb.) kimutatására ezek az eljárások nem alkalmasak. A szövettani és klinikai vizsgálat (az izomzat tömege és konzisztenciája) bizonyos felvilágosítást adhat.

A neuromuscularis betegségek legfontosabb jellemzői az *izomrostok* elváltozásai, ezek, valamint a harántfelületek megbízható megítélése csak képalkotó eljárásokkal érhető el. A magspin- és komputertomográfia, valamint az ultrahangvizsgálat egyszerű felületmérést tesz lehetővé, a CT-t azonban, a potenciális ionizáló sugárzás miatt, visszafogottabban alkalmazzák. A klinikai rutinvizsgálat céljára az átmérő többnyire elegendő, a CT és a KST (Kernspintomography), ezen túlmenően az izomtérfogat mérését is lehetővé teszi, de ezt az eljárást eddig főként tudományos vizsgálatok céljára tartották fenn. A képalkotó eljárások klinikailag alig hozzáférhető izmokat is láthatóvá tesznek, például a mélynyelv- és paravertebralis izomzatot. A KST a lágyrész-elváltozások kimutatására bizonyult a legalkalmasabbnak, értékeli az izomzat víztartalmát, a kóros zsírlerakódásokat, ezek egyidejű fennállásakor is. Ultrahanggal, legalább 7,5 MHz hangfrekvencián ödémás elváltozásokat és zsírlerakódásokat lehet kimutatni. Mivel azonban a zsírszövet és az ödéma többnyire fokozott echointenzitású, egyidejű kimutatásuk nem lehetséges. Ilyen esetekben segítséget adhat, hogy a csontechók lipomatosus izomátépülésekor többé-kevésbé eltűnnek, ödémás elváltozásoknál azonban nem. Az intramuscularis víztartalom különösen gyakran változik meg poly- és dermatomyositisben. Ilyenkor sejtinfiltrátumokkal társulnak és kitűnő lehetőséget nyújtanak a biopszia elvégzésére. Ha a myositis meggyó-

gyul, a megnövekedett szignálintenzitások eltűnnek, így a KST a kórkép lefolyásának dokumentálására jól felhasználható. A magspintomográfia javallata a szubklinikai izomátépülési folyamatok kimutatása, ha nincsenek paresisek és az izomenzimek is normál értékeket mutatnak. Ilyen enyhébb folyamatoknál normál EMG is lehet, mivel csupán kevés izmot vizsgálnak és bennük areálok nem mutathatók ki. Az ultrahang ilyenkor már enyhe fokú struktúraváltozást is kimutathat és első vizsgálatként is használható. Feltétel a vizsgálatot végző személy megfelelő tapasztalata, egyébként a sokkal egyszerűbben értékelhető KST az elsődleges vizsgálat.

A képalkotó eljárások fontos javallata az iparilag fejlett országokban ritkán előforduló *izomabscessus*. Szonográfiás képen a tályog echoszegény területet mutat, magspintomográfiával ödémás elváltozások, T2-súlyozott felvételeken kifejezett kontraszterősödéssel láthatók. Mindkét eljárás megkönnyíti a punkciót és a műtéti terv elkészítését. *Rhabdomyolysisek* KST-vel jól kimutathatók, ultrahanggal nem mindig. *Daganatok* képalkotással jól ábrázolhatók, ultrahangnál a tumor nagyságának megállapítása okozhat nehézséget. *Meszesedések* kifejezett echodús gócok formájában szonográfiával könnyen felismerhetők. *Izomhyperkinesisek* kimutatásánál az ultrahang minden más eljárást felülmúl.

Azok a remények, hogy generalizált neuromuscularis kórképeknél képalkotó eljárásokkal definitív nozológiai megállapítások tehetők, ezidáig nem teljesültek. A *primer myopathiák* többsége (például izomdisztrófiák) egyes izmok gócos érintettségével tűnnek ki, míg a *primer neuropathiák* (például spinalis izomatrófiák) az egész végtagkeresztmetszet diffúz érintettségét mutatják. Ez a szabály azonban nem mindig érvényes, különösen jellegzetes elváltozások észlelhetők például a musculus flexor digitorum profundus érintettségénél, a zárványtest myositisnél, valamint izomfoszforiláz-hiánynál (McArdle-szindróma), a szignálintenzitás terhelésre bekövetkező emelkedésének elmaradása észlelhető, a T2-súlyozott képeken.

A képalkotó eljárások legfontosabb javallatai neuromuscularis kórképeknél:

Izomatrófiák – hipertrófiák kimutatása.

Neuromuscularis betegségek eloszlásmintáinak meghatározása elektromiográfia előkészítésére, fájdalomérzékeny betegeknél (gyerekek!).

Biopsziás terület kiválasztása.

Gócos elváltozások kimutatása (például fasciculatiók, meszesedések, traumák, rhabdomyolysisek).

Myositisek lefolyásának dokumentálása (Magspintomográfia!).

Gócos neuropathiák etiológiájának tisztázása.

Összefoglalva: Az EMG és a képalkotó eljárások az izomzat különböző irányú betekintését teszik lehetővé: funkcionális és anatómiai megközelítésben. Egymással tehát nem konkurálnak, hanem különleges javallataikkal egymást kiegészítik.

Gyenes György dr.

A sclerosis multiplex magspintomográfiás vizsgálata. Petreit, H. F. és mtsai (Klinik und Poliklinik für Neurologie und Institut für Radiologische Diagnostik, Universität Köln): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1375–1380.

A sclerosis multiplex diagnózisát az anamnézis, a klinikai kép, a helyileg és időbelileg eltérő, disszeminációra utaló tünetek, valamint a krónikus gyulladás képét mutató liquorlelet alapján lehet felállítani. A dolgozat azt a kérdést taglalja, milyen segítséget nyújt a magspintomográfia a diagnosztikában, a kórkép lefolyásának, az akut és krónikus fázisok korai felismerésének megítélésében.

Gócos SM-elváltozásokon kívüli patológiás eltérések

A magspintomográfia a vizuálisan kimutatható gócok mellett, a fehérállomány épnek tűnő részén, a protonsúlyozott, T1- és T2-súlyozott szekvenciákon olyan elváltozásokat mutat ki, melyek új laesiók alapjai lehetnek. További tünetek: a nagy- és a kisagy, valamint a proximalis gerincvelő diffúz atrófiája. Az atrófia oka az előrehaladó axon- és myelindestrukció. Régebbi feltételezésekkel ellentétben, az axonpusztulás már a betegség korai szakaszában megindul és az irreverzíbilis folyamat okozója lehet. Az atrófia kiterjedése a betegség tartamával és a gátoltság tüneteivel korrelál.

Gócos SM-laesiók patológiás elváltozásai

Az SM jellegzetes tünetei a T2-súlyozott szekvenciában kimutatható kerek vagy ovális, néhány milliméter átmérőjű, a kamrák közelében elhelyezkedő gócok, melyek a betegség előrehaladtával konfluálódnak. Keletkezésük idejének megfelelően az elváltozások eltérő magspintomográfiás képet mutatnak: kezdetben gyulladásos reakció jön létre, a vér–agy gát zavarával és T1-súlyozott szekvenciával, kontrasztanyag adása után kimutatható ödémaképződéssel. Szövettani és magspintomográfiás összehasonlítás alapján a kontrasztanyagot tároló elváltozások újonnan képződött, vér–agy gátzavarral járó gócoknak felelnek meg. Már az újonnan képződött elváltozásoknál kimutatható az axonok és a myelin pusztulása. A vér–agy gát zavara kb. 4 hét alatt visszafejlődik, régebbi laesiók ritkán halmoznak kontrasztanyagot. Krónikus elváltozások legérzékenyebben T2-súlyozott szekvenciával mutathatók ki. A különböző patomechanizmusok képmorfológiai kimutatására különböző MR-eljárásokat dolgoztak ki.

Az MR spektroszkópia, a domináns vízszignál elnyomása után, különböző metabolitok kimutatására alkalmas. Különösen jelentős az N-acetil-aszpartát (NAA), mely főleg a neuronokban fordul elő és az axonok érintetlenségét jelzi. SM-ben a gócok NAA szignálja csökken, ez axonpusztulás jeleként értékelhető. További technikai lehetőséget jelent a szabad és proteinhez kötött vízprotonok mágneses kicserélődése, melynek segítségével a myelin pusztulását lehet kimutatni. A myelin egyike a központi idegrendszer leggyakoribb makromolekuláinak, megköti a nem szabad vízprotonok nagy részét. Amennyiben az SM-gócokban myelinpusztulás jön létre, a kötött protonok okozta mágneses átvitel csökken.

Az SM nem kizárólag a gerincvelőt pusztítja, hanem már korai stádiumban, elváltozásokat okoz az axonokon is. Kórbonctanilag tehát nem csupán a velő pusztulására korlátozódik a folyamat, hanem a látszólag még a tünetmentes fehérállomány is érintett.

A magspintomográfia értéke az SM diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában

A magspintomográfiával kimutatható elváltozások kiterjedt differenciáldiagnosztikája óvatosságra int. A gócok számának, nagyságának és elhelyezkedésének értékelése jelentősen növeli az MR diagnosztika specificitását. Legalább három MR-góc jelenléte, melyek közül egy periventricularisan, egy infratentorialisan fekszik és 5 mm-nél nagyobb, a specificitást 96%-ra növeli.

Az MR-leleteket legújabban négy kategóriába sorolják: A. Az SM diagnózisát alátámasztják. B. Az SM diagnózi-

sát sem megerősíteni, sem kizárni nem tudják. C. Normál leletek, melyek azonban az SM-et nem zárják ki. D. Az SM ellen szóló leletek. E kritériumok alkalmazása természetesen nem helyettesíti a klinikai jelenségek nagyon gondos értékelését.

Velői elváltozások magspintomográfiás kimutatása fiatal felnőtteknél még nem jogosít az SM-diagnózis felállítására. Gyulladásos liquorszindróma, valamint a kiterjedt differenciáldiagnosztika elengedhetetlen.

Az A csoportba tartozó betegek prognosztikai megítélése igen jelentős. Jellegzetes MR-leletnél 40%-os valószínűséggel fejlődik ki 5 éven belül az SM teljes kórképe, míg a nem jellegzetes MR-képnél ez csupán 5%. Ha a betegkövetés idejét 10 évre emelik, a kockázat 83%-ra nő.

A subszerűen haladó, szekunder vagy primer krónikus kórlefolyás különböző magspintomográfiás képet nyújt. *A primer krónikus* forma csekély gyulladásos aktivitással, évente mintegy három új laesióval a T2-súlyozott szekvenciában, kifejezett axonpusztulással a normálnak látszó fehérállományban, különbözik a többi kórformától. *A primer subformájú* kórkép kifejezett gyulladásos aktivitást mutat, évente mintegy 17 új, T2-súlyozott laesióval, axonpusztásra utaló jelek nélkül Proton- és T2-súlyozott MR-szekvenciák a klinikai suboknál 3–10-szer gyakrabban fedeznek fel új elváltozásokat. A hatékonyság háromszoros kontrasztanyagmennyiséggel vagy az injekciómérés-idő meghosszabbításával fokozható. Az ún. FLAIR-szekvenciák („fluid attenuated inversion recovery") javítják a liquor és az SM-laesio közötti kontrasztot és megkönnyítik a periventricularis gócok körülhatárolását és nagyságmeghatározását.

Terápiás hatás ellenőrzése

A T2-súlyozott és kontrasztanyaggal megerősített T1-súlyozott szekvenciák szenzitivitása lehetőséget ad a kórkép aktivitásának és a kezelés eredményességének megítélésére, valamint a vizsgálatba bevont kezelési forma hatásmechanizmusának vizsgálatára. Így például kortizon hatására a vér-liquor-gát átmenetileg elzáródik, míg béta-interferonok és intravénás immunglobulinok a gyulladásos jelenségeket csökkentik. Leírták, hogy béta-interferon hatására a gócok térfogata az első évben 3,7%-kal csökken, míg kezeletlen betegeknél 3,6–6,4%-kal megnő. Új T2-laesiók száma havi MR-kontroll mellett, kezelt betegeknél átlagban 3,5, a kezeletleneknél 10,5. Új laesiók csökkent számú megjelenése az immunszuppresszív hatású Mitoxanton-kezelés után is kimutatható. Tény azonban, hogy a betegség klinikai aktivitását és az MR-aktivitás-markereket a kezelés nem egyformán befolyásolja. Ezt bizonyítja az SM kezelésére végzett fázis II. vizsgálat a tumornekrózis alfa faktor semlegesítésével. A jelenség magyarázata még nem ismert. *Megfelelő magspintomográfiás eljárások érzékenyebbek a kórkép aktivitásának megítélésében, mint a klinikai kép értékelése.*

Javaslatok

A Sclerosis Multiplex Északatlanti Munkacsoportja két, releváns javallategyüttest határoz meg a magspintomográfia alkalmazására.

1. Elsődleges idegrendszeri tünetek, krónikus gyulladásos liquorszindróma és az SM gyanúja esetén az agyi, adott esetben a spinalis magspintomográfia döntő adatokat nyújthat a helyi disszeminációó megítélésében. Egyes esetekben az időbeli disszeminációra is nyerhetők adatok, ha egy új kontrasztanyagot tároló góc mellett több, régebbi laesio is kimutatható.

2. A kórlefolyás vizsgálata akkor indikált, ha attól terápiás döntések várhatók. Ha a klinikai tünetek mellett kontrasztanyagot tároló új gócok mutathatók ki, kezelést igénylő sub áll fenn.

A betegség aktivitásának megítélésében a térfogat százalékos növekedése, vagy a T2-súlyozott szekvenciában fellépő új gócok kimutatása ad felvilágosítást.

Összefoglalva: A magspintomográfia az SM-diagnosztika alapeljárása. A kórlefolyás során a szubklinikai aktivitás kimutatása az immunmodulátor-kezelés korai bevezetését, vagy a lépcsőzetes immunmodulátor-kezelés következő fázisának megkezdését teszi lehetővé.

Gyenes György dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A multirezisztens Streptococcus pneumoniae törzsek az Egyesült Államokban észlelt, fokozódó előfordulása. Whitney, C. G. és mtsai (Center for Disease Control and Prevention, Mailestop C-23, 1600 Clifton Rd. NE, Atlanta GA 30333, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1917–1924.

Az invazív Streptococcus pneumoniae-fertőzésekkel hospitalizáltak 80%-a elhunyt a múltban, az idősek körében ma is 20%-os a letalitás. A szerzőcsoport 1995 és 1998 között vizsgálta az invazív esetekből izolált S. pneumoniae törzseket.

1998-ban 4013 ilyen törzset izoláltak (23‰-es morbiditás) – további vizsgálatokra a törzsek 87%-a állott rendelkezésre. Átlagosan 24%-uk volt penicillinrezisztens, bár egyes államokban – Georgia 33%, Tennessee 35% – a penicillinrezisztensek aránya magasabb volt. Magasabb volt a rezisztencia aránya az 5 éven aluliak körében (32% vs. 21%) és fehérek között. A penicillinrezisztens törzsek között magasabb volt a multirezisztensek aránya. Az 1995–1998 között vizsgált, több mint 12 000 törzs esetén a három, vagy több szer ellen rezisztens törzsek aránya 9%-ról 14%-ra, ezen belül a penicillinrezisztencia 21-ről 25%-ra, a cefotaximé 10-ről 14%-ra, a meropenemé 10-ről 16%-ra, az erythromycin-rezisztencia 11-ről 15%-ra és a trimethoprim-sulfamethoxazolé 25-ről 29%-ra.

Fontos megjegyezni, hogy a 23 tokpoliszacharida komponenst tartalmazó vakcina komponensei a penicillinrezisztens törzsek 88%-át, míg a 7 szerotípust reprezentáló konjugált vakcina 78%-ukat fedte.

A penicillinérzékeny törzsek gyakorlatilag más antibiotikumokkal–kemoterápiás szerekkel szemben is érzékenyek. A penicillinrezisztencia kvantitatíve is növekedést mutatott – a MIC-érték a duplájára nőtt. Megjegyzik, hogy a chloramphenicol-rezisztencia 5%-ról 3%-ra csökkent.

A S. pneumoniae penicillin- és különösen multirezisztenciájának növekvő gyakorisága komoly klinikai probléma. Az orvosi gyakorlat ezen ismeretek birtokában preferálni kezdte a makrolidokat és a fluorokinolonokat az invazív pneumococcus-esetek kezelésében. Az erythromycin-rezisztencia gyakorisága azonban a szerzők adatai szerint emelkedést mutat és vannak jelek a fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciára is.

[Ref.: A S. pneumoniae növekvő penicillin- sőt multirezisztens sajátsága hazánkban is megfigyelhető. Elgondolkoztató, a „divatból kiment" chloramphenicol iránti szenzitivitás növekedése. Ezt nálunk is megfigyelték különböző patogének vonatkozásában. Nyilvánvaló, hogy minél gyakrabban alkalmaznak antibiotikumokat, annál nagyobb

az esélye a rezisztensek szelekciójának. Sajnos, olyan radikális megoldások, melyek nosocomialis eredetű fertőzések (Pseudomonas-infekciók égési osztályokon) jól beváltak (1–2 évre kitiltása minden olyan szernek, mellyel szemben az ágens rezisztens), itt nem alkalmazhatók a kórokozó ubiquitaer jellege miatt. Marad az új antibiotikum-kemoterápiás szer bevezetésének lehetősége.

Ami vigasztaló, az, hogy a pneumococcus-vakcinák fedik túlnyomórészt a rezisztens szerotípusokat. Így növelni kellene a populáció fedését legalább az idősebbeknél a 23 PS vakcinával, míg a konjugált vakcinát a gyermekkori obligát vakcinálási sémába kell beilleszteni.]

Kétyi Iván dr.

Antibiotikum-terápia hatása betegekben a vancomycin-rezisztens enterococcusok csíraszámára a faecesben. Donskey, C. J. és mtsai (Louis Stokes Cleveland Vet. Aff. Med. Center, Infect. Dis. Sec. 111D [W], 10701 East Blvd., Cleveland, OH 44106, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1925–1932.

A szerzők 42 olyan antibiotikummal kezelt beteg enterococcus csíraszámát vizsgálták egy 7 hónapos periódusban, akiknek béltraktusát vancomycin-rezisztens enterococcus kolonizálta. Azon antibiotikumok esetén, melyek rendelkeztek anaerobokkal szembeni effektivitással (metronidazol, piperacillin, vancomycin, ampicillin, amoxycillin, clindamycin, rifampin és ezek különböző kombinációi) jelentősen emelkedett az enterococcus csíraszáma a faecesben, míg anaerobokra hatást nem gyakorló antibiotikumoknál (dicloxacillin, ciprofloxacin, levofloxacin, cephalexin, trimethoprim, sulfamethoxazol) ilyen hatást nem észleltek, többnyire csökkent az enterococcusok csíraszáma. A magas csíraszámú ürítés természetesen a környezet fokozott szennyezésével járt együtt.

A csíraszám-emelkedés igen jelentős volt, 68%-ban elérte a 10^6/g szintet. Egyes antibiotikumok alkalmazása természetesen eltérő csíraszám-emelkedéssel járt. Ezen anaerob spektrummal rendelkező antibiotikumokkal való kezelés leállítása esetén az enterococcus-csíraszám visszatért az átlagos ($10^{2,8}$) értékre, de ehhez hetekre (6–20) volt szükség.

A megvitatás során a hatásmechanizmust az anaerob flóra-tagok tápanyag kompetíciójának kiesésében látják.

[Ref.: Az enterococcus (Streptococcus faecalis) a normál vastagbélflóra tagja, kivételesen patogén szerepet (például endocarditis) is betölthet. Csíraszáma 10^3/g nagyságrendben található. Túlhaladott az a feltevés, hogy az anaerobok tápanyag kompetíciójának kiesése lenne felelős valamely aerobflóra-komponens csíraszám-emelkedésért. Vizsgálni kellene, de a Bacteroides fragilis speciesek illóolaj-termelésének kiesése a valószínűbb ok.

A csíraszámadatok, mint ez a cikkben is így szerepel, a faecesre vonatkoznak, nem kevéssé torzítva a vastagbélflórára vonatkozó, in vivo helyzetet. Az aerobok ugyanis tovább szaporodnak a feldolgozásig.

Kétyi Iván dr.

Neurológia

Távárusításos neuropathia. Lewis, M. B. (Department of Neurology, St. James's University Hospital, Leeds, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 2000, *76*, 793.

Az utóbbi években robbanásszerűen fejlődött az üzleti élet, s ennek során a távolság legyőzésére szolgáló internet és főleg telefonhasználat igénybevétele. A távárusítás (telesales) is igen virágzó terület, s itt is fellép foglalkozási megbetegedés.

A szerző betege 17 éves, jobbkezes ázsiai férfi volt, akit körzeti orvosa 6 hete fennálló és egyre fokozódó kétoldali kézzsibbadás és gyengeség miatt küldött be. Panaszai bal kezén kifejezettebbek voltak, emellett mindkét kisujja és bal gyűrűsujja meg is görbült, ezért kezeit csak ezek kiegyenesítése után tudta használni. Három hónappal korábban diákként éjszakai munkát vállalt: telefonos távárusítás lebonyolítást egy üvegező cégnél. Itt átlagosan 100 telefonbeszélgetést kellett egy műszakban elvégeznie, melyet – jobbkezessége ellenére – többnyire bal kézzel vitelezett ki, hogy jobbját megőrizze az írás számára. Ilyenkor könyökét az asztalra támasztotta.

Vizsgálatakor mindkét kéz ulnaris beidegzésű kis izmainak gyengeségét észlelték, főleg bal oldalon, valamint karomképződést mindkét kisujjban és a bal gyűrűsujjban. A nervus medianus és radialis által ellátott izmok nem mutattak eltérést. Ezenkívül csökkent érzést találtak mindkét kisujjon és a gyűrűsujjak medialis felén. Más idegi, genetikai vagy ízületi eltérése nem volt. Az idegvezetéses vizsgálatok megerősítették a klinikai kórismét, kétoldali ulnaris neuropathiát találva.

A szerző betege esetében a kéz túl gyakori használata, valamint a könyök huzamos nyomása vezetett e kórkép kialakulásához.

Ulnaris neuropathiát sokszor leírtak már, nemegyszer szokatlan kóreredettel, de a szerző szerint betege az első, akinek a gyakori telefonhasználat okozta e megbetegedést. Az egyre gyakoribb ülő életmód mellett, napjainkban a foglalkozási neuropathiák, főleg a kéz tartós igénybevétele miatt alakulnak ki, s az új technológia csak szélesíti ezek körét.

Rá kell mutatni arra, hogy a könyökízület gyakori flexio-extensiója (foglalkozási) nervus ulnaris károsodáshoz vezethet, melyet felvilágosítással és egyszerű eszköz alkalmazásával meg lehet előzni. A kórkép felismerésében fontos a jó foglalkozási kórelőzmény, valamint e megbetegedés ismerete.

Major László dr.

Thyreotoxicosis kiváltotta sinus sagittalis superior-thrombosis. Rau, Ch.-Sh. és mtsai (Departments of Neurosurgery and Neuroradiology, Chang Gung University, Kaohsiung Medical Center, Kaohsiung, Tajvan): J. Neurosurg., 2001, *94*, 130.

A 60 éves férfinál 3 éve Graves-kórt diagnosztizáltak és kezelésként methimazolt írtak elő propranolollal. A beteg az utóbbi 15 hónapban az utasításokat nem tartotta be. Fél éve szívdobogásai voltak, izzadt, a súlyából veszített. A felvétele előtt két nappal hirtelen fejfájása lett, majd eszméletlenné vált.

A kómás betegen generalizált tónusos-klónusos rohamot, bal oldalt hemiplegiát és diffúz golyvát észleltek. A tiroxin és a trijódtironin szintje igen magas, a TSH-é alacsony volt. A fibrinogénkoncentráció emelkedett, a protein-C aktivitása csökkent. Az EKG pitvari fibrillációt (AF) mutatott 134/min pulzussal. A CT a jobb frontoparietalis lebenyben intracranialis vérzést, a jobb

sinus sigmoidalisban és a sinus sagittalis superiorban (SSS) thrombosist jelzett.

Phenytoin, diazepam, methimazol és propranolol adása után fibrinolitikus urokináz infúzióval a SSS-ban részleges rekanalizációt értek el. Egy hónap múlva a MR-venogram a SSS jó átjárhatóságát mutatta. Három hónap után a beteg neurológiailag szinte teljesen felépült.

Thyreotoxicosisban a SSS-thrombosis igen ritka. Eddig két esetet közöltek, amelyektől a betegük a következőkben tért el:

1. Hyperthyreoidismus kiváltotta AF-t észleltek, szapora kamrai válasszal. A szabálytalan pitvarműködés abnormitást okoz az intracardialis vér áramlásában és hozzájárul a prothromboticus állapothoz.

2. A fibrinogén plazmaszintje magas volt. Utóbbinak fontos szerepe van a vér viszkozitásában és a thrombocyták aggregációjában. A vénás thrombosis rizikótényezője.

3. A protein-C aktivitását alacsonynak találták. A protein-C a koaguláció jelentős gátlója. Hiánya növeli a thrombosishajlamot. A beteg nagy golyvája elősegítette a vénás folyás stasisát.

Az agyvérzést az SSS és a domináns transversus és sigmoidalis sinusok akut elzáródását követő agyödéma, majd a fokozott intracranialis nyomással járó vértolulás válthatta ki.

A SSS-thrombosis kezelése változó. Az antikoagulánsok agyvérzést okozhatnak. Esetük igazolja, hogy duralis vénás thrombosisban az intracranialis vérzés nem lehet az urokináz abszolút ellenjavallata.

Kollár Lajos dr.

Nefrológia

Az előrehaladott veseelégtelenség kezelése: alacsony fehérjetartalmú diéta vagy időben elkezdett dialízis? Mehrotra, R. és mtsai (Division of Nephrology and Hypertension, University of California, Los Angeles, USA): Kidney Int., 2000, *58*, 1381–1388.

A szerzők keresztmetszeti képet adnak cikkükben részben saját vizsgálataikra, részben az irodalomban megtalálható vizsgálatokra alapozva arra nézve, hogy az előrehaladott veseelégtelenség kezelésében mi lehet az optimális választási lehetőség: a korai dialízis elkezdése, vagy az alacsony fehérjetartalmú diéta (low-protein diets, LPD) forszírozása.

A cikk tárgyául választott betegcsoport a heti Kt/V-t tekintve kisebb, mint 2,0 (az amerikai National Kidney Fundation peritonealis dialízis-szekciója szerint javasolt érték).

Amerikai és európai dialízisközpontok adatait idézik, melyek szerint a kalkulált kreatinin clearance-t figyelembevéve 10 ml/min felett a betegek mindössze 4–18%-a, 5 ml/min alatt 35–24–34%-a kerül dialízisre. Ugyanakkor több tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a dialízis késői elindítása növeli a betegek körében a morbiditást és a mortalitást.

A másik probléma a malnutritio. 1995–1997 között az USA-ban 110 843 beteget vizsgáltak, akiknél művesekezelést kezdtek. 67%-uk szérumalbumin-szintje 3,5 g/dl alatt volt az első dialízis pillanatában és a hypalbuminaemia prevalenciája évente 2%-kal emelkedett a tanulmány ideje alatt! (A dialízis indításakor észlelt hypalbuminaemia jó jelzője a malnutritiónak.)

A szerzők álláspontja az, hogy a megfelelő időben elkezdett dialíziskezelés hosszú távon kedvezőbb, mint az LPD erőltetése. Az idült veseelégtelenség progresszióját a megfelelő vérnyomáskontroll, az ACE-inhibitorok egyértelműen pozitívan befolyásolják. Ezekhez járul a diabeteses betegek megfelelő vércukor-kontrollja.

A cikk további részében áttekinti az eddig elvégzett vizsgálatokat az LPD hatékonyságára és hatásosságra nézve előrehaladott veseelégtelenségben. A betegeket két csoportra osztja: diabeteses és nem diabeteses betegekre.

Az elemzés nem volt könnyű. Egyértelmű volt, hogy 70 év feletti betegekben egyáltalán nem történt ilyen irányú vizsgálat. A fiatalabb populáció esetében a kontrollcsoportok hiánya (normális fehérjebevitel mellett) az értékelhetőségüket rontja. Az ún. MDRD-tanulmány foglalkozott a témával részletesebben. Ez azt mutatta, hogy igen erős fehérjemegszorítás mellett a GFR-csökkenés éves rátája alacsonyabb volt. Azonban a szerzőkben több kérdés is felmerül a tanulmány eredményeivel kapcsolatban: milyen szerepe volt a GFR-romlás lassabb ütemében az ACE-inhibitoroknak, milyen volt a betegek tápláltsági állapota, költséghatékony eljárásról van-e szó?

A diabeteses nephropathia esetén ebben a betegcsoportban értékelhető, nagy számú esetet feldolgozó tanulmányt nem találtak. Azt lehet mondani, hogy az LPD nem nyújt bizonyíthatóan több előnyt ebben a csoportban, mint az ACE-inhibitorok.

A továbbiakban az LPD és a betegek tápláltsági állapota közti összefüggéseket elemzi a cikk. Kiemelendő, hogy az alacsony fehérjebevitel ne párosuljon az energiabevitel drasztikus csökkenésével, mert erősödnek a katabolikus folyamatok. Ez pedig rosszabb nutritív állapotba hozza a beteget, melynek következményeit a túlélésre fentebb részleteztem. A szerzők legalább napi 30 kcal/tskg, de inkább min. 35 kcal/tskg bevitelét javasolják.

A korán elkezdett dialízis javítja a nutritív állapotot, az urémiás tünetek csökkenésével javul az étvágy, emellett javulnak a betegek életkilátásai.

Móczár Csaba dr.

Nukleáris medicina

A single foton emisszós tomográfia klinikai alkalmazása a neuromedicinában. I. rész Neuroonkológia, epilepsia, basalis ganglion megbetegedések, cerebrovascularis betegségek. Bartenstein, P. és mtsai (Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin): Nuklearmed., 2000, *39*, 180–195.

A single foton emissziós tomográfia (SPECT) jó hozzáférhetősége és relatíve alacsony költsége miatt válhatott primer funkcionális képalkotó eljárássá az agy diagnosztikájában. Kétségtelen, hogy teljesítőképessége alulmúlja a pozitronemissziós komputertomográfiáét (PET), de adekvát vizsgálati technika és kérdésfeltevés mellett nagy jelentőséggel bír az agyi elváltozások diagnosztikájában. A szerzők kétrészes tanulmányának célja a SPECT klinikai alkalmazásának kritikus értékelése széles körű irodalmi áttekintés alapján.

Instrumentáció. Az agyhalál megállapításához planaris kamera is elegendő, de minden további klinikai kérdés megválaszolása csak rétegfelvételi eljárásokkal – így a SPECT-tel lehetséges. A multidetektoros rendszerek kifejlesztése jelentős fejlődést hozott, például a ^{99m}Tc-mal jelzett farmakonokkal végzett vizsgálatoknál a rekonstrukciós képek térbeli feloldóképessége 10 mm-re nőtt az egyfejes rendszerek 15 mm-es felbontásához képest.

Adatfeldolgozás. A SPECT-felvételek értékelését a kis térbeli feloldóképesség nehezíti, miután anatómiai részletek nem láthatók. Az elváltozások anatómiai struktúrákhoz rendelését a rendelkezésre álló MR-, vagy CT-felvételek segíthetik. Ezek hiányában bizonyos tájékozódási vonalak mentén is lehetséges az adatok reorientációja. Segíthet a funkcionális és morfológiai képek összevetésénél a SPECT-felvételek és a strukturális képek direkt egymásra helyezése, de e célra analizáló programok is vannak. A leletek interpretációjának objektivitását további – például a ROI (region of interest)-technikán alapuló kiértékelés lehetősége – módszerek növelik.

Neuroonkológia. Az agytumorok nozológiailag heterogén csoportot jelentenek, majd 50% a gliomák aránya, a fennmaradó részt további tumorféleségek – főleg a metasztázisok és a meningeomák teszik ki. Elsősorban az ún. tumoraffin farmakonokat használják (^{201}TlCl, ^{99m}Tc-MIBI, ^{123}I-α-metiltirozin). Továbbá például a hypophysisadenoma és a meningeoma szomatosztatin receptorainak kimutatására – az ^{111}In-octreotid is használatos. Az indikáció kérdéséről beszélve megállapítják, hogy az agytumorok diagnosztikájában az MR és a CT uralkodó szerepet játszik, de a SPECT jelentősége sem elhanyagolható differenciáldiagnosztikai problémák esetén. Ilyen például a kontrasztanyagot nem halmozó laesiók jellegének meghatározása (malignus tumor vagy egyéb elváltozás?). Másik ilyen probléma a tumorok biológiai agresszivitásának (a malignitás fokának) megítélése. Az agyszövetet infiltráló gliomák valós kiterjedésének meghatározását segíti a ^{123}I-α-metiltirozin SPECT. A tumorrecidívák diagnosztikájában – mikor például CT és MR-vizsgálattal nem lehet a radionecrosis és a recidíva közt különbséget tenni – a SPECT magas szenzitivitással és specificitással bír.

Epilepszia. A funkcionális képalkotás fő területe a gócos epilepszia a következő indikációs körrel: 1. góc kimutatása, 2. epileptogén zóna lokalizációja, 3. az epilepszia által nem érintett agyterületek funkcionális integritásának megítélése, 4. posztoperatív állapot prognózisa, 5. epilepsziás/pszichogen rohamok differenciáldiagnosztikája, 6. Wada-tesztnél az intraarteriálisan adott rövid hatású barbiturát után megítélhető az agyműködés változása egy adott terület működésének „kikapcsolása" után. Az agyperfúzió vizsgálatakor alkalmazott farmakon ^{99m}Tc-mal jelzett HMPAO vagy ECD.

Basalis ganglion-megbetegedések. A hipokinetikus rigiditással járó kórképek (Parkinson-szindróma és differenciáldiagnosztikája, Wilson-kór), valamint a dyskinesiák (Huntington-kór) vizsgálata receptor-szcintigráfiákkal lehetséges, e vizsgálatok lehetőséget adnak a diagnózis korai felállítására és a terápia eredményességének monitorozására.

Cerebrovascularis megbetegedések. Alapvető különbséget kell tenni akut és krónikus cerebrovascularis megbetegedések közt. A véráramlás megítélésére irányuló vizsgálatok funkcionális adatokkal egészítik ki a morfológiai (CT-, MR-) leleteket, e vizsgálatok iránti igény a stroke-ellátást végzők részéről az utóbbi időben megnőtt. A krónikus cerebrovascularis insuffitientiáknál a perfúziós rezerv megítélése fontos a prognózis, ill. az operatív terápia szempontjából. Perfúziós radiofarmakonként a ^{99m}Tc-mal jelölt ECD és HMPAO a legelterjedtebb, a ^{133}Xe-nal végzett vizsgálat ma már alig bír jelentőséggel. A cerebralis perfúziórezerv megítélésében szerepe van a provokációs vizsgálatoknak (CO_2-belélegeztetés, Diamox adása). Az új terápiás koncepciók (például thrombolysis alkalmazása) miatt megnövekedett a regionális cerebralis perfúzió SPECT vizsgálatának a jelentősége. A morfológiai (CT, MR) vizsgálat korai stádiumban nem teszi lehetővé kellő biztonsággal a reverzíbilis ischaemia és az infarktus elkülönítését. Két további probléma megoldásában is segíthet a SPECT. Az a. cerebri media-infarktus utáni kezelhetetlen agyödéma esetén kiválaszthatók azok a betegek, akiknél szükséges és eredményes lehet a dekompresszív craniotomia. Ügyszintén megítélhető, melyek azok a páciensek, akiknél eredményes lehet a thrombolysis és kiknél várható utána vérzéses szövődmény. A thrombolysis eredményessége is SPECT-vizsgálattal ítélhető meg. A krónikus cerebralis ischaemiáknál a perfúziós rezerv mellett a terápia (például endarterectomia, bypass műtét) eredményessége is megítélhető. Hangsúlyozottan nagy a jelentősége a szűkös időfaktor miatt annak, hogy minden sürgősségi, ill. stroke-ellátó egység számára folyamatosan közvetlenül elérhető legyen a SPECT lehetősége.

Pásztor Tamás dr.

A single foton emissziós tomográfia klinikai alkalmazása a neuromedicinában. II. rész. Demenciák, pszichotikus rendellenességek, gyulladás, trauma. Bartenstein, P. és mtsai (Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin): Nuklearmed., 2000, *39*, 218–232.

Demenciák. A demenciák gyakorisága az életkorral nő, leggyakoribb az Alzheimer-típusú, emellett a vascularis demenciák, Parkinson-kórhoz társuló demenciák emelhetők ki. A demenciák diagnosztikájában egyszeri CT- vagy MR-vizsgálat nélkülözhetetlennek látszik esetleges specifikus okok – vascularis elváltozások, intracranialis térfoglaló folyamatok, normális nyomással járó hydrocephalus – megítélése végett. Primer neurodegeneratív demenciáknál láthatók a gócos agyi atrophia jelei, jó szenzitivitású Alzheimer-típusú demenciánál a hyppocampus-atrophia volumetriás mérése. A SPECT (alkalmazott radiofarmakon ^{99m}Tc jelölt HMPAO vagy ECD) az ezen betegségekre jellemző szövettani eltérésekhez társuló regionális vérátáramlás-csökkenés kimutatásával nyújt értékes információkat. A 2 fő indikációs terület a korai diagnózis felállítása és a különböző típusú demenciák differenciáldiagnosztikája. Az Alzheimer-típusú dementiáknál korai stádiumban kimutatható a bilateralis temporoparietalis hipoperfúzió. (Kétségtelen, hogy munkák sora bizonyítja az ^{18}F-FDG-PET magasabb szenzitivitását korai stádiumban, de a költség/haszon-arány és a csekély rendelkezésre álló kapacitás miatt nagyobb beteganyag esetében alkalmazása behatárolt.) Az Alzheimer-típusú demenciák eldifferenciálása az egyéb – például vascularis, frontotemporalis – típusútól nagy pontossággal sikeres lehet.

Pszichózisok. A SPECT korlátozottan alkalmas a depresszió és az Alzheimer-típusú demencia differenciálására. A receptor-szcintigráfiák lehetőséget nyújtanak a diagnózis felállítása mellett a terápia monitorozására is.

Gyulladások. A SPECT-nek szerepe mindenekelőtt a regionális vérátfolyás megítélésében van. A vasculitisek megítélésében (SLE) jó szenzitivitással segítséget nyújthat a regionális cerebralis vérátfolyás vizsgálata, gyermekeknél is. Vitatott jelentősége a betegség lefolyásának követésében. A HIV-encephalopathiában a regionális vérátáramlás SPECT-vizsgálatánál és az ^{18}F-FDG-PET multifokális corticalis és subcorticalis

eltéréseket mutat, herpesencephalitisnél pedig többnyire unilateralis temporalis területen (vagy más limbikus struktúránál) hiperperfúzió, ill. hipermetabolizmus mutatható ki. A Creutzfeldt-Jakob-kór és a Lyme-encephalopathia diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában a SPECT szerepe ma még nem egyértelműen tisztázott.

Trauma. A trauma utáni agyi SPECT-vizsgálatok vonatkozásában kevés objektív vizsgálatot végeztek. Az első ilyen közleményekből is kitűnik, hogy szignifikánsan gyakoribb a kóros lelet HMPAO-SPECT-tel, mint CT-vel. A funkcionális eltérések hamarabb jelennek meg a morfológiaiaknál és a funkcionális laesiók kiterjedése és lokalizációja alapján a prognózisra is lehet következtetni. Például a temporalis, frontalis lebenyek hipoperfúziója éppúgy, mint a basalis ganglionoké, szignifikánsan rosszabb hosszú távú prognózisra utalnak. A traumás betegek ellátása kapcsán a SPECT szerepével kapcsolatosan még akadnak vitatott kérdések.

Az agy-SPECT szélesebb körű alkalmazása a betegek effektívebb ellátásához kívánatos, de elengedhetetlen a megfelelő standardizálás, minőségbiztosítás és a rendelkezésre álló, kritikusan értékelt irodalmi adatok ismerete.

Pásztor Tamás dr.

Onkológia

A méhnyak malignus rhabdoid daganata. Tsuda, H. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynaecology, Department of Pathology, Osaka City General Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, Osaka City University Medical School, Japán): Br. J. Obstet. Gynaecol., 2001, *108,* 120.

A 36 éves nulliparának a múlt hónapban rendellenes hüvelyi vérzése volt. A cervix hátsó ajkából kiinduló 7 cm-es tömött, ovális, pigmentált masszát találtak. A méhnyakból vett kenet poligonális, malignus, pigmentált sejteket mutatott. Az előzetes diagnózis: Malignus melanoma. Totális hasi hysterectomiát végeztek, de áttételt nem észleltek. Műtét után carboplatint és etoposidot adtak. 38 hónap múlva a nő jól volt.

A daganatot többségében kerek vagy poligonális sejtek alkották, eosinophil citoplazmatikus zárványokkal. A hólyagcsás mag haemosiderint tartalmazott és erősen reagált antivimentinnel. *[Ref.: A sejtben lévő mozgató apparátus egyik tagja.]* Ezt az intermedier filamentumot az elektronmikroszkóp is kimutatta. A lelet malignus rhabdoid tumornak felel meg, amelyet 1978-ban írtak le először, mint a csecsemővese igen malignus neoplasiáját.

A differenciáldiagnosztikában felmerült a rhabdomyosarcoma, az epitheloid leiomyosarcoma, a malignus melanoma és az alig differenciálódott carcinoma. Extrarenalis malignus rhabdoid tumor sok szervben fordulhat elő: agy, szív, máj, nyelv, hólyag, prostata, bőr. A női genitális traktusból eddig 12 rhabdoid tumort ismertettek: 10-et a méhtestből és 2-őt a vulvából. A szerzők tudtával ez az első eset a méhnyakból.

Az extrarenalis rhabdoid tumorok igen malignusak. Standard kemoterápiájuk nincs.

Kollár Lajos dr.

Orvosi informatika

Evolúciós komputerizáció az orvostudományban – áttekintés. Pena-Reyes, C. A., Sipper, M. (Logic System Laboratory, Swiss Federal Institute of Technology, IN-Ecublens, 1015 Lausanne, Svájc, E-mail: carlos.pena@pfl.ch): Artificial Intelligence in Medicine, 2000, *19,* 1–23.

„Az evolúció a programozás természetes módja." (Thomas Ray): Az orvosi szakmát folytatók naponta sokszor szembekerülnek azzal a problémával, hogy egy jó megoldás után kutatnak a lehetséges megoldások aránylag nagy tömegében. Mint ahogy a modern élet minden területén, így a medicinában is mindenütt jelen vannak a komputerek, amelyek támogatják az orvosokat a keresési problémák megoldásában. Ezen komputeres eszköztárba tartoznak a szakértő rendszerek, a mesterséges ideghálózatok, a lineáris programozás és az adatbázis rendszerek.

Az orvostudományban csak az utóbbi időben vezették be azt a komputeres megközelítést, aminek a neve evolúciós komputerizáció. A természetes evolúció biológiai elvének mesterséges rendszerekben való alkalmazása négy évtizedes múltra tekint vissza, de csak az utóbbi években indult nagyobb fejlődésnek és kezdték el orvosi problémák megoldására is használni.

Az evolúciós komputerizáció a természetes evolúció elvein alapul. A természetben megnyilvánuló evolúció a felelős valamennyi élőlény megjelenéséért (design), valamint azokért a stratégiákért, ahogy ezek egymással interakcióba lépnek. Általánosságban az evolúciós technikákat úgy lehet felfogni, mint keresési módszereket, vagy mint optimalizációs technikákat. A természetes evolúciónak három hajtóereje van: a reprodukció, a mutáció és a szelekció (survival of the fittest). Ezek a mechanizmusok inkább a kromoszómákra (genotípus) hatnak, semmint az egyénre (fenotípus). A reprodukció során az új egyedek bekerülnek a populációba. A szexuális reprodukció során rekombináció (crossover) következik be, azaz az utódban kombinálódnak a szülők tulajdonságai. Az evolúciós komputerizáció a természetes evolúció metaforáit használja fel. Ennek megfelelően a probléma játssza a környezet szerepét, míg a benne élő egyedek a probléma lehetséges megoldásai. Valamennyi egyed környezethez való adaptációs foka az alkalmazkodási (fitness) funkció. Hasonlóan a természetben megnyilvánuló evolúcióhoz, az evolúciós algoritmusok elvileg progresszíven jobb megoldást adnak egy adott problémát illetően. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy a populációba állandóan új genetikai anyag kerül bele, ún. genetikai operátorok alkalmazásával, amelyek a természetes evolúció komputeres megfelelői.

Az evolúciós algoritmusok fajtái közül a legismertebbek: a genetikai algoritmus, a genetikai programozás, az evolúciós stratégiák és az evolúciós programozás, amelyek azonban ugyanazon az alapelveken alapulnak. Mindezeket az eredeti cikk részletesen taglalja, elsősorban azok számára, akik a mesterséges intelligencia területén haladó ismeretekkel rendelkeznek. Az evolúciós komputerizáció hatásos technikákat biztosít komplex terekben való keresésekhez, ami az orvosi gyakorlat mindennapos része. Az orvosi döntés pontos modelljének elkészítése nagyon nehéz feladat. Ezek a modellek magukban foglalnak sok, nem lineáris és bizonytalan paramétert. A hozzáférhető orvosi adatbázisoknak immáron nagy tömege van. Jelenleg az orvosi eredményeket adatbázisokban elektromosan tárolják és felhalmozzák, úgyhogy ezek nemcsak a betegek kórtörténetét tartalmazzák, de az orvosi ismeretek forrásai is. Az adatok mennyisége

egyre nő, ezért nagyon fontos az egyre kifinomultabb komputeres eszközök alkalmazása.

Ahol az orvostudományon belül egy döntés meghozatalára van szükség, ott általában lehetséges az evolúciós technikák alkalmazása. Az evolúciós algoritmusok segítségével az orvostudomány területén belül a következők elvégzésére van lehetőség:

1. „bányászás" az adatokban (data mining, knowledge discovery). Ennek keretében mintákat, trendeket és szabályosságokat lehet találni nagy adatmennyiségben. Az analízis az adatbázisokban tárolt adatok alapján történik.

2. Orvosi képalkotás és jelfeldolgozás. Ezen belül képeket vagy más átmeneti ideig tartó jeleket (például EEG) dolgoznak fel. Az alkalmazott technikák közé tartozik a szűrés, a kompresszió, a szegmentáció és a mintaazonosítás. Az evolúciós komputerizáció segítségével optimális paraméterek találhatók, vagy az adatokból hasznos információk nyerhetők.

3. Tervezés, szervezés. A megoldandó feladatok közé tartoznak a klinikai és kórházi adminisztráció problémái (személyzet, betegek, forráskezelés és -ellenőrzés), valamint a betegirányítás megszervezése.

A cikk végezetül az igen nagyszámú irodalmat (104 hivatkozás) csoportosítja, tekinti át a fentiekben vázolt logikai váznak megfelelően. Ennek keretében címszavakban felsorolja az evolúciós komputerizáció orvosi alkalmazásait is. Álljon itt ezek közül néhány kiragadott példa: Diagnózis (például tumor lokalizációja, agydaganatok osztályozása, cukorbetegség kockázati tényezőinek megjelenítése stb.). Prognózis (például intenzív osztályon ápolt betegek prognózisa, rákos betegek túlélési lehetőségei, duodenalis fekély kimenetele stb.). Orvosi képalkotás (retinalis angiográfia, CT-, EEG stb.). Tervezés, szervezés (háromdimenziós radiációs kezelés tervezése, sztereotaktikus beavatkozás tervezése, kórházi erőforrások felmérése stb.).

[Ref.: A közelmúltban két kézikönyv is megjelent a mesterséges intelligenciáról, az egyik angol, míg a másik magyar szerzők tollából. A téma iránt mélyebben érdeklődnek ajánlhatók ezek a művek.]

Dervaderics János dr.

Orvosi szociológia

Egészségügyi teljesítmény-rangsor a világ országai között. Tangcharoensathien, V., Lertiendumrong, J. (Health System Researche Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi 11000, Thaiföld): Lancet Perspectives, 2000, *356,* s31.

A WHO egyes országokat rangsoroló, újabban közölt egészségügyi listája számos tekintetben kételyt ébreszthet a valóság ilyen tükörképét illetően. Nyilvánvaló ellentmondásokba ütközünk, ha például az egy főre jutó GNP, vagy a GDP-ből egészségügyre fordított kiadások súlyozását vesszük figyelembe. Kétségtelen, hogy a születéskor várható élettartam szoros összefüggést mutat az egy főre jutó nemzeti össztermékkel (GNP), de további jelentős tényezőként kell számításba venni a jövedelmek eloszlását és az egészségügyre fordított közkiadások arányát. Ennek számbeli többletét viszont ellensúlyozhatja az egészségügyi szolgáltatások jobb hozzáférhetősége, a lakosság iskolázottsága és az egészségügyet támogató szolgáltató rendszerek hatékonyabb működése. Mindezekre tekintettel, a születéskor várható élettartamban például így előzi meg Namíbiát, Brazíliát, Dél-Afrikát és Gabont, a többi között Kína, Sri Lanka vagy Kerala állam Indiában.

A GDP-ből az egészségügyre fordított összegek aránya Dél-Afrikában 7,1%, Brazíliában 6,5%, ami több mint kétszerese Kína (2,7%), illetve Sri Lanka, Gabon és Nigéria (egyaránt 3,0%) értékének. Ennek ellenére az ötéves kor alatti gyermekek halálozása 1000 élveszületésre számítva Kínában 47 fő, Sri Lanka esetében 19 fő, szemben Dél-Afrika 65 fős és Gabon 145 fős arányával. Egészségügyön kívüli tényező a női analfabétizmus aránya, amely azonban jól kimutatható hatást gyakorol a csecsemő- és gyermekkori halálozásra. Nigériában és Gabonban az analfabétizmus 49, illetve 47%. Mindkét országban kiugróan magas az 5 év alatti gyermekek halálozása. Kína, Sri Lanka, Brazília és Dél-Afrika esetében az arányok 25–12% között sorakoznak és az ötéves kor alatti halálozás a 19–65 fő közötti sávban található.

Ha képzeletben egy négymezős kontingencia-táblában ábrázoljuk az alacsony/magas GNP/fő-arányt és a gyermekek alacsony/magas túlélési esélyét, négy lehetséges változatot állíthatunk össze. Szegény országokban lehet nagyon jó és nagyon rossz a gyermekek életben maradásának esélye, ami ugyanígy a gazdagabb országokban is érvényesülhet. Kína és Sri Lanka szegény ország jó eredményekkel, Nigéria is szegény és ráadásul a mutatója is igen rossz, bár a viszonylag jobb módú Gabon és Dél-Afrika is csak ugyanerre képes. Brazília jobb módú, de ott az arányok is kedvezőbbek. Teljesen nyilvánvaló, hogy a Gabon-típusú országok jelentős tartalékokkal rendelkeznek, amelyek hatékonyabbá tehetik a rendszert a források újraelosztásával. A Nigéria típusú országokban rövid távon a rendszerelemzés és az egészségpolitikai prioritások átrendezése vezethet eredményre. Sajnálattal kell azonban tudomásul venni, hogy pontosan a világ szegényebb országaiban hiányoznak azok a számvevőszéki típusú korrekt vizsgálatok, amelyekre az egyes kormányok támaszkodhatnának. Adatok nélkül pedig nem lehet reális célokat kijelölni.

Balázs Péter dr.

Egészséget mindenkinek: csak egy szép álom lenne? Hall, J. (Centre for Health Economics Research and Evaluation, Sydney, Ausztrália): Lancet Perspectives, 2000, *356,* s32.

A fejlett országok az 1960-as évek elején a GDP 4%-át fordították egészségügyi kiadásokra. Ez az arány napjainkban átlagosan 8% körül helyezkedik el és a kétszeres növekedés az inflációs kiigazítást és a lakosság számának változásából eredő korrekciót is tartalmazza. Minden más területen kézenfekvő lenne, hogy sikerként ünnepeljük a gazdaság ilyen dinamikus fejlődését, az egészségügyben azonban pontosan fordított a helyzet. Itt nem a fogyasztók, hanem a szolgáltató orvosok érdeke áll a kereslet bővülése mögött és a több szolgáltatás nem jelent automatikus egészségnyereséget. Tovább rontja a helyzetet a biztosítás minden formája, mivel a „fogyasztók" a saját zsebükön közvetlenül nem érzékelik az árak növekedését. Az sem véletlen, hogy az üzleti alapon működő biztosítók kifejezetten kedvelik a fizetőképes, de kis kockázatú népességet és a krónikus betegségben szenvedő, általában szegényebb rétegeket úgy kerülik, mintha azok olyan piromániások lennének, akik tűzkárra akarnak szerződést kötni,

lehetőleg a legkedvezőbb feltételek mellett.

Az egészség ügye sajátos társadalmi érték. Jól tükrözi ezt a WHO állásfoglalása, amely szerint az államok a teljes egészségügyért felelősek, függetlenül attól, hogy közvetlenül és kormányzati pénzből annak esetleg csak egy kisebb részét finanszírozzák. A WHO 2000. júniusi jelentése számos tényezőt mérlegel az egyes országok minősítésénél. Így számításba veszi, hogy összesen mennyit költenek egészségügyre, milyen az egészségnyereség és a betegek védelme, mennyire méltányos a szolgáltatások hozzáférhetősége és a közterhek megoszlása. Franciaország, Olaszország és San Marino került a rangsor élére. A rendkívül költséges egészségügyben a kormányok hatalmas összegeket fordítanak a működtetésre, de csak azok képesek korlátok közé szorítani a kiadások növekedését, amelyek nemcsak fizetnek, hanem a szolgáltatásban is aktív szerepet vállalnak. Nem meglepő, hogy a nagyon privát USA-ban az amerikai kormány egy lakosra számítva többet költ egészségügyre, mint az angol kormány az Egyesült Királyságban.

Ha kiadásokat kell csökkenteni a központi költségvetésben, a hatalmas összegek miatt az egészségügy általában elsőként kerül a politikusok „látóterébe". A gondolatnál azonban jóval bonyolultabb a végrehajtás, mivel a kiadások olyan piacon válnak bevétellé, amely kiválóan alkalmas a szociális nyomás gyakorlására. Az ilyen nyomással megszerezhető bevételek haszonélvezői természetesen kihasználják a lehetőséget. Így értesülnek a „fogyasztók" a szüntelenül valóra váló orvosi csodákról, meg arról, hogy a fájdalom az éppen legújabb tablettával egy csapásra elűzhető, a kopott ízületek és a beteg szervek kicserélhetők, a halál pedig – mintha háborút viselnénk ellene – sarokba szorítható és legyőzhető. Az illúziókra fogékony közhangulat mellett az egészségpolitika ezek után elgondolkodhat arról, hogy hol húzódik az álom és a valóság határa, mert az „egészséget mindenkinek" jelszó a legkedvezőbb esetben is csak a valóságban érvényesíthető.

Balázs Péter dr.

Patológia

A keratin-immunhisztokémia klinikailag jelentős áttételeket mutat ki lobularis emlőrákos betegek csontvelőmintáiban. Lyda, M. H. és mtsai (City of Hope Medical Center, Duarte, California): Am. J. Surg. Pathol., 2000, *24*, 1593.

A csontvelő-biopsziás eredményeket nem ritkán figyelembe veszik az emlőrákos betegek kezelésének tervezésekor. Ugyanakkor a lobularis emlőrák hajlamos arra, hogy rutin, hematoxilin-eozin (HE) festés során sejtjei rejtve maradjanak a vizsgáló elől. Erre való tekintettel a szerzők, intézményük közel 9 éves archivált anyagából kiválasztottak 54 invazív lobularis carcinomás beteg 65 csontvelő-biopsziáját és az archivált szövettani blokkokból immunhisztokémiai reakciókhoz új metszeteket készítettek. A vizsgálathoz pan-keratin koktélok keverékét (AE1, AE3, CAM5.2, 35βH11) használták.

Eredetileg a HE-festéssel 13 minta bizonyult pozitívnak. Az immunfestés további 7 esetben mutatott ki daganatsejteket. A betegek közül 40 részesült a nagydózisú kemoterápia mellett őssejt- vagy autológ csontvelő-transzplantációban. A betegek kétéves túlélése 0% volt a HE-festéssel is kimutatható csontvelőáttétek esetén, 33%-a csak immunhisztokémiai reakcióval kimutatható áttétek esetén (többváltozós Cox-regresszió, $p = 0,04$) és 90% kimutatható áttétes sejtek hiányában ($p = 0,005$).

Ennek értelmében a rutin csontvelőmorfológiai vizsgálat immunhisztokémiai kiegészítés nélkül nem megbízható invazív lobularis emlőrákos betegeknél.

Cserni Gábor dr.

Az ovárium mucinosus cystadenomájából kiinduló világossejtes carcinoma. Dutt, N., Berney, D. M. (St. Bartholomew's Hospital, London): J. Clin. Pathol., 2000, *53*, 938.

Az ovárium világossejtes carcinomájának eredete az entitás leírása óta vita tárgyát képezi. Egyes szerzők a daganatsejtek speciális differenciációját tételezték fel, mások mesonephricus maradványból származtatták, ismét mások pedig a serosus vagy endometrioid tumorokhoz való társulását hangsúlyozták.

A szerzők, tudomásuk szerint, az első olyan esetet írják le, amelyikben a világossejtes carcinoma egy mucinosus cystadenomából indult ki. A tumor egy 57 éves nő bal oldali szolid cysticus elváltozása miatti hysterectomiával együtt végzett salpingo-oophorectomia kapcsán került szövettani vizsgálatra; 24 × 15 × 8 cm-es és 1,75 kg-os volt, tokáttörést nem mutatott és a csepleszen, illetve környezetében depozitumokat nem észleltek az operáció során. A daganat metszlapja multilocularis tömlőre utalt, ugyanakkor kb. 30%-át szolid szerkezet jellemezte. A cystákban nyákos jellegű anyagot találtak.

Mikroszkóposan a tumor egyes részein jellegzetes, egy rétegű mucinosus hámbélést azonosítottak, ez területenként világossejtes vagy bakancsszeg-szerű sejtekből áll és komplex papillákat mutató részekbe ment át, amelyek ismét máshol szolid, világossejtes malignus tumorba konvergáltak. PAS-alciánkék festéssel a mucinosus területeken jellegzetes diasztáz-rezisztens PAS-pozitivitást igazoltak, míg a világossejtes területeken kékre festődött, centrálisan lilásvörös mucoid-zárványt tartalmazó mintázatot figyeltek meg több helyen.

Figyelembevéve, hogy a világossejtes ováriumdaganatok különböző egyéb típusú felszíni hámdaganattal társulhatnak, a szerzők felvetik annak a lehetőségét, hogy ezek a daganatok különböző tumorok végállapotai lehetnek.

Cserni Gábor dr.

A prevenció kérdései

Hal és omega-3 zsírsavak bevitele és a stroke kockázata nőkben. Iso, H. és mtsai (Rexrode K. M. – Div. of Preventive Med., Brigham and Women's Hosp., 900 Commonwealth Ave, Third Floor, Boston, MA 02215, USA): JAMA, 2001, *285*, 304–312.

Részleteiben eddig még nem vizsgálták, hogy a halfogyasztás és az omega-3 telítetlen zsírsavak bevitele a stroke szubtípusait mennyiben befolyásolja. Erre a célra a bostoni szerzőcsoport felhasználta a *Nurses' Health Study* 121 700 ápolónőt (30–55 évesek) magában foglaló adatait, amelyet az USA 11 államából gyűjtöttek össze. Ezeknek az egészségügyben dolgozó nőknek 2-évenként részletes kérdőíveket küldtek, melyekben, többek között az étkezési szokásokról is érdeklődtek. A vizsgálatban részt vevő nagy számú nőnek nem szerepelt az előzményében

cardiovascularis betegség, diabetes, rákbetegség, hypercholesterinaemia.

Tizennégy éven keresztül követték nyomon a részt vevők kérdőíven beküldött adatait és végül *79 839 nő* étkezésre vonatkozó igen részletes válaszát tudták feldolgozni, úgy, hogy regisztrálták a beérkezett adatok és az utánkövetések alapján *574 stroke*-ot elszenvedett és célzottan a halfogyasztásra és az omega-3 típusú telítetlen zsírsavak bevitelére vonatkozó összefüggéseket. Az 574 stroke-ból 119 volt subarachnoidealis, 62 intraparenchymás vérzés, a 303 ischaemiás strokeból 264 thromboticus eredetű volt, 90 esetben a pontos típust nem tudták megadni. A thromboticus eredetű infarktusokból 90 a nagy artériák elzáródására volt visszavezethető, 142 lacunaris infarktus volt.

A megkérdezett nőktől viszonylag pontos adatokat kaptak, arra vonatkozóan, hogy halfogyasztásuk, illetve omega-3 típusú zsírsavbevitelük mennyi volt egy hónap alatt, illetve az időszakot szűkítve hetente egyszer, vagy többször fogyasztották-e ezeket. Multivariációs relatív rizikószámítás felhasználásával azt állapították meg, hogy a *stroke kockázata azoknál volt a legkisebb, akik hetente 2–4 alkalommal fogyasztottak halat vagy halolajat.*

A stroke szubtípusait *tekintve thrombosisos infarktus szignifikánsan kevesebbszer (48%) fordult elő,* azokban a nőkben, *akik hetente kettőnél többször fogyasztottak halat vagy halolajat.* Olyan összehasonlítás is készült, amelyekben a preventív aszpirinfogyasztást vetették össze a hal- és az omega-3 típusú telítetlen zsírsavbevitellel. Ezekben az esetekben, azt találták, hogy a heti kétszeri vagy többszöri halfogyasztás vagy halolajbevitel jobban kivédte a thrombosisos infarktust, mint a legalább 3 éven át napi 325 mg aszpirin beszedése. A *lacunaris infarktusok* kockázatát a halfogyasztás *jelentős mértékben csökkentette,* a *nagy artériás elzáródások* okozta infarktusok esetében ilyen *kockázatcsökkenést nem tudtak megfigyelni.* Hasonlóképpen a *halfogyasztás,* vagy az *omega-3 típusú telítetlen zsírsavbevitel és a vérzéses stroke-esetek kockázata között sem tudtak összefüggést megfigyelni.*

Az *USA*-ban az átlagos *halolajbevitel 0,1–0,2 g/nap, ez sokkal alacsonyabb, mint például Dániában, vagy még inkább a grönlandi eszkimóknál. Az omega-3 típusú telítetlen olajok fogyasztásával kapcsolatban a 15 g/nap vagy ennél magasabb fogyasztás bizonyítottan csökkenti a stroke kockázatát.* A *halbevitellel* kapcsolatban a *napi 35–40 g-nál nagyobb adagok* strokekockázatcsökkentését egyre biztosabban támasztják alá. A szerzők kérdése ennél jóval nagyobb napi bevitelre vonatkozott (168–224 g) a különböző, főként tengeri halakból.

Mindenesetre a kérdőívek adataiból a szerzők egyértelműen arra következtetnek, hogy a magasabb halfogyasztás és az omega-3 típusú telítetlen zsírsavbevitel összefügg a vizsgált nők thromboticus eredetű infarktusának csökkenésével.

Iványi János dr.

A széklet okkult vér szűrővizsgálatának befolyása a colorectalis rák előfordulására. Mandel, J. S., Church, T. R., Bond, J. H. és mtsai (149 Commonwealth Dr. Menlo Park, CA 94025 [M. J. S. J. Univ. of Minnesota, Minneapolis): N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 1603–1607.

1975 és 1978 között 46 551 egyént (többségükben 50–80 év közöttieket) vontak be egy 18 évig tartó szűrővizsgálatba a minnesotai Vastagbélrák Tanulmány kapcsán. A semmilyen colorectalis előzménnyel nem bíró 22 323 férfit és 24 122 nőt véletlenszerűen osztották három csoportba: az elsőbe osztottakat évente szűrték a széklet okkult vértartalmát illetően, a második csoport tagjait kétévente, míg a harmadik csoport tagjai a kontrollt képezték. A szűrési periódus kapcsán az évenkénti, ill. kétévenkénti csoport résztvevőinek 11, ill. 6 szűrési alkalmat ajánlottak; a „hajlandóság" egy-egy alkalommal 75% volt az évenkénti és 78% a kétévenkénti csoportban.

Akiknél a vizsgálat pozitívnak bizonyult, egyebek mellett komplett „vastagbél-kivizsgáláson" estek át (kolonoszkópia, kettőskontraszt-irrogoszkópia, szigmoideoszkópia). Ez a pozitív lelettel bírók 83%-át jelentette az egyévenként és 84%-át a kétévenként szűrt csoportnak, összességében a pozitívnak bizonyultak 75%-a esett át részletes kivizsgáláson. A 18 éves követés – a három csoportnak megfelelően – 91,3, 91,7, ill. 91,2%-ban volt teljesnek tekinthető.

A 18 éves követés során a szűrésnek köszönhetően 1359 colorectalis rákot fedeztek fel. Ezekből 417 az évenként, 435 a kétévenként szűrtek csoportjából került ki, 507 pedig a kontrollcsoportból. A kumulatív előfordulási hányad a szűrt csoportokat a kontrollhoz hasonlítva 0,80 volt.

Bizonyosnak tűnik, hogy az évenkénti, kétévenkénti széklet-szűrővizsgálat a colorectalis rák halálozását csökkenti, értelemszerűen a korábbi diagnózis, ill. beavatkozás következtében. Ugyanis a premalignus adenomatosus polipok felfedezése és eltávolítása révén a – tényleges – rákok száma is csökken, még ha ez elsősorban inkább a nagyobb polipokra vonatkozik, amelyek „hajlamosabbak" a vérzésre. Kézenfekvőnek tűnik, hogy a colorectalis rák előfordulásának szignifikáns csökkenése a szűrővizsgálat „eredményeként" talált praecancerosus elváltozások, vagyis adenomatosus polipok korai eltávolításának köszönhető, amint ezt a „nemzeti polip-tanulmány" is igazolta már. Vagyis a colorectalis rák prevenciója a morbiditás csökkentése mellett a ráfordítás hatékonyságát is növeli a széklet okkult vértesztje révén.

Kelemen Endre dr.

Pszichiátria

A D2-receptorok dopaminnal való alapbetöltöttségének növekedése schizophreniában. Abi-Dargham, A. és mtsai (Departments of Psychiatry and Radiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032, and Division of Brain Imaging, Department of Neurosci. New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032): Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, *97,* 8104.

A schizophrenia dopamin elméletére utalnak, azok a megfigyelések, melyek szerint az antipszichotikumok mindegyike a D2-receptorokon is hat és a receptorblokád a schizophrenia pozitív tüneteinek enyhüléséhez vezet. A tanulmányban a D2-receptorok alapbetöltöttségét D2-antagonista folyamatos infúziója mellett vizsgálták schizophren és egészséges emberekben az egy protonemissziós komputertomográfiás (SPECT) módszerrel. Emellett akut dopamin-depléciót is előidéztek a tirozinhidroxiláz enzim gátlásával. A D2-receptorok alapbetöltöttségére a dopamin-antagonista alapállapotban, illetve dopamin-depletált állapotban történő receptorhoz kötéséből következtettek.

A vizsgálatba a betegek az alábbi diagnosztikai kritériumok alapján ke-

rülhettek: schizophrenia diagnózisa a DSM-IV szerint, más I. tengely betegsége a betegnek nem lehetett, kizárták a terheseket, illetve az alkohol- és drogfüggő személyeket, a vizsgálatot megelőző 3 hétben a beteg nem részesülhetett pszichotróp gyógyszerekkel történő kezelésben és a betegnek nem lehettek suicid vagy homicid gondolatai. Korábbi súlyos vagy a vizsgálatkor is fennálló egyéb betegség szintén kizáró ok volt. Az egészségesek és a betegek csoportjai – 18–18 fő – mind a nemi és rasszbeli hovatartozás, mind pedig a kormegoszlás tekintetében azonosak voltak. A kontrollcsoportba olyan emberek kerülhettek, akiknek sem neurológiai, sem pszichiátriai betegsége nem volt sem a múltban, sem a vizsgálat idejekor nem szenvedtek súlyos betegségben és a vizsgálat idején nem voltak terhesek. A klinikai vizsgálatokat a pozitív és negatív tünetek skálája segítségével végezték el, illetve kvantifikálták. SPECT képanalízis két alkalommal történt a vizsgálat során, alaphelyzetben, illetve az enzimgátló szer adagolását követően. Az adatokat a jobb- és bal agyféltekei striatumok aktivitásának átlagolásával nyerték. Nem specifikus értéknek – háttérérték – pedig az occipitalis és a frontalis régiók átlagát vették. A tirozinhidroxiláz-gátló mellékhatásai a következők voltak: szedáció, vérnyomáscsökkenés, irritabilitás, bradykinesia és esetleg fellépő akut disztónia.

A tirozinhidroxiláz-gátló mindkét csoportban szignifikánsan növelte a D2-receptor hozzáférhetőségét és ez a növekedés a betegek körében szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollokban. A kor, illetve a nem befolyással nem bírt a vizsgált jelenségre. Az alapreceptor-hozzáférhetőség a két csoportban azonos volt. A betegek előzetes gyógyszeres kezelése nem befolyásolta a tirozinhidroxiláz-gátló indukálta receptor-hozzáférhetőséget. Sem a pozitív, sem a negatív tünetek nem bírtak prediktív jelleggel a D2-hozzáférhetőség vonatkozásában, de a tirozinhidroxilázt gátló anyag a pozitív tünetek súlyosságát enyhítette és az enzimgátló anyagra adott válasz összefüggést mutatott a magas szinaptikus dopamin-szinttel. Tizennégy beteg utánkövetéses vizsgálata alapján megállapították, hogy egyrészről a pozitív tünetek szignifikánsan csökkentek antipszichotikum és tirozinhidroxiláz-gátló együttes hatására, másrészről pedig a nagyobb alap dopaminszint a pozitív tünetek kezelés során bekövetkező erősebb csökkenését valószínűsíti.

Vizsgálataik alapján a szerzők, arra a következtetésre jutottak, hogy schizophren betegekben a striatalis D2-receptorokat a dopamin nagyobb mértékben telíti, mint az egészséges kontrollokban. A nagyobb telítettség okai lehetnek: több a dopamin a receptor közelében, a receptor affinitása nagyobb mint normál körülmények között, esetleg a fenti két ok együttese. Konklúzióként a szerzők megállapítják, hogy vizsgálataik *in vivo* direkt bizonyítékát adják a D12-receptor és a schizophrenia között fennálló összefüggésnek. Azonban leszögezhető, hogy a pszichotikus betegek jelentős része pszichotikus marad az adekvát D2-blokád dacára is, ami más tényezők, például a glutamát szerepére is ráirányítja a figyelmet.

A közlemény 56 irodalmi hivatkozást tartalmaz.

Kalapos Miklós Péter dr.

Schizophrenia: több dopamin, több D2-receptor. Seeman, P., Kapur, S. (Departments of Psychiatry and Pharmacology, University of Toronto, on Canada M55 1A8): Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, *97*, 7673.

A schizophrenia dopamin hipotézisét 1967-ben van Rossum vetette fel, melynek lényege, hogy a dopamin-receptorok túlstimulálása az etiológia része lehet. Vizsgálatok szerint az adott gyógyszer klinikai hatékonysága és a szer D2-receptorblokkoló képessége összefüggenek. A schizophrenia közös jellemzője a dopamin-túlaktivitás, ami lehet preszinaptikus (megnövekedett dopamin-kibocsátás) vagy posztszinaptikus (D2-receptorszám/posztreceptoriális hatás növekedése).

Postmortem-vizsgálatok szerint a kezelt schizophren betegek striatumában a D2-receptorszám növekszik. Nem kezelt betegek esetében az adatok ellentmondásosak, mert egyfelől metilspiperon alkalmazása esetén emelkedett D2-receptorszámot, másfelől racloprid esetén változatlan receptorszámot regisztráltak. E két anyag hatására eltérő befolyással van az endogén dopaminszint. Ezen ellentmondás megoldását kínálhatja a D2-receptorszám meghatározása parciális dopamin-depléciót követően.

Abi-Dragham és mtsai munkája szerint schizophreniában mind a D2-receptorszám, mind a dopaminszint megnő a kontrollhoz képest, s schizophreniában a dopamin-kibocsátási képesség is emelkedik. Továbbá a D2-receptor monomer, dimer és oligomer formában is előfordulhat és feltételezik, hogy schizophreniában az emelkedett endogén dopamin-kibocsátás hatására a dopamin-receptorok monomer formában fordulnak elő.

A dopamin hipotézist sokan kritizálták, például azon az alapon, hogy azonos klinikai hatékonyság esetén a legtöbb antipszichotikumnál a D2-receptorblokád 60–80%-os, míg clozapin (Leponex®) esetén 10% csupán. Ezért többen felvetették a dopamin-szerotonin hipotézist, ami ellen a szerzők szerint az alábbi érvek szólnak: 65%-os D2-betöltöttség kell a klinikai hatáshoz, függetlenül a szerotonin2-receptorok gátlásától vagy annak hiányától; 80%-os D2-receptorblokád az extrapiramidalis tünetek kialakulásának küszöbértéke. Tehát, úgy vélik, a schizophreniában előforduló pszichotikus epizód magyarázatára a legjobb hipotézis a dopamin hipotézis, de az egyéb, schizophreniában előforduló pszichológiai és kognitív tünetek okai nem világosak. Összegezve a következő képet vázolják: szuszceptibilis gének és egyéb faktorok kombinációja dopaminerg diszregulációhoz vezet, amit egyrészt a magas dopamin-kibocsátás, másrészt az emelkedett D2-receptorszám, harmadrészt a D2-receptorok monomer formájának dominanciája jellemez. Ezek együttese vezetne pszichózishoz.

A dolgozatban 22 irodalmi hivatkozás van és a cikk a fenti cikk kommentárjaként jelent meg.

Kalapos Miklós Péter dr.

A rivastigmin hatásossága Lewy-testes demenciában: egy randomizált, kettősvak, placebokontrollált nemzetközi vizsgálat. McKeith, I. és mtsai (Institute for the Health of the Elderly, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne NE4 6BE UK): Lancet, 2000, *356*, 2031–2036.

Az 1980-as években leírásra került Lewy-testes demencia az időskorúak körében gyakran előforduló demencia-szindróma 15–25%-áért tehető felelőssé. Klinikailag a kognitív funkciók fluktuáló romlása, az észlelés zavarai, vizuális hallucinációk, parkinsonizmus, ezekhez társultan pedig érzékcsalódások, lehangoltság, alvászavarok és

akusztikus hallucinációk a legáltalánosabb jellemzői. Mint a demencia egy újabb típusára, a *[Ref.: a chlorpromazinnal az 1950-es években kezdetét vett]* neuroleptikum-érában felhalmozódó azon klinikai tapasztalatok irányították rá a figyelmet, hogy a pszichózissal és viselkedészavarral járó kórképek egy jelentős hányadánál az alkalmazott neuroleptikum nem javulást eredményezett; ellenkezőleg: súlyos, irreverzíbilis és gyakran fatális „túlérzékenységet" váltott ki. A miértre a boncolások eredményei adtak választ. Ez esetekben a striatumban a posztszinaptikus dopamin (D_2)-receptorok akut blokádja következett be. Klinikopatológiai korrelatív tanulmányokból, arra is fény derült, hogy a demencia ezen eseteiben nagyfokú deficit a kolinerg neurotranszmisszió területén mutatkozik. Körvonalazódott, hogy az alkalmazandó antipszichotikus szer a demencia ezen eseteiben nem az addig szinte kizárólagosan a dopamin-receptor gátlása révén ható valamelyike, hanem egy más hatásmechanizmus: olyan szer lehet, amely a centrális/neocorticalis kolinerg funkciót fokozza. Ilyen a kolinészteráz-bénító rivastigmin. A szernek – mely korábban, klinikai kipróbálása során, tünetileg hatékonynak és biztonságosnak az Alzheimer-betegség közép- és mérsékelten súlyos eseteiben 6–12 mg/die dózisban bizonyult – a címben már megadott vizsgálati körülmények közötti „tesztelésére" az Egyesült Királyság, Spanyolország és Olaszország egy-egy olyan klinikai egységében került sor, melynek szakembergárdája nagy tapasztalattal rendelkezik a Lewy-testes demencia klinikai kórismézésében. A neurológiai, pszichiátriai és geriátriai osztályokról válogatott, klinikai tünetek alapján kórismézett, számítógépes technikával reprezentatíve mintavételezett 120 páciens közül 59 a rivastigmin, 61 a placebocsoportba nyert besorolást. A mintába kerültek 20 héten át kapták a rivastigmint, ill. a placebót. Ebből a bevezető 8 hét a „titrálás" időszaka volt; csak a 9. héttől került sor napi 2-szeri adagolásban, a 12 mg/die rivastigmin adására. Húsz hét után a gyógyszer, ill. placebo adását megszüntették; azt követően 3 hétig tartó „follow-up"-ra került sor.

A „neuropszichiátriai leltár" elkészítésére – komputerizált és más pszichometriás tesztek segítségével, egyéb klinikai és laboratóriumi vizsgálatok mellett – az alapvizsgálatot követően a 12., a 20. és 23. héten került sor. 92 páciens – 41 rivastigmin és 51 placebocsoportbeli – fejezte be a húszhetes kezelési progrmot. (A többségében multimorbid páciens körében a legtöbb esetben mellékhatások fellépte miatt került sor a gyógyszer-, ill. placeboadás idő előtti megszüntetésére.)

A 20. hét végén a rivastigminnel kezeltek 63%-ánál, míg a placebóval kezeltek 30%-ánál volt megfigyelhető az NPI-vel (neuropsychiatric inventory) és kiegészítő neuropszichológiai tesztekkel begyűjthető pontértékeknek a kiindulási pontértékekhez képest legalább 30%-os csökkenése (tünetileg: az apátia, az anxietas, az érzékcsalódások és hallucinációk legalább ilyen arányú megritkulása). A szer adásának/szedésének elhagyását követően – a 3 hetes gyógyszermentes „follow-up" időszak végére – a 23. hétre a különbségek a rivastigminnel és a placebóval kezeltek csoportjai közt egymáshoz közelítettek, azaz: a szer adása típusosan csupán tüneti javulást eredményezett, az alapbetegség lefolyását nem befolyásolta. Noha a kolinészteráz-inhibitorok ismert (gastrointestinalis) mellékhatásai (hányinger, hányás, étvágytalanság) gyakrabban fordultak elő a rivastigmin, mint a placebocsoportban, a rivastigmin adása – miután egyénileg került beállításra – biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult.

Vizsgálati eredményeiket azzal a mértéktartással összegzik, hogy – tüneti, az életminőség javítását célzó terápiaként – a Lewy-testes demenciában sokkal inkább racionális választás a kolinészteráz-bénító/prokolinerg rivastigmin, mint a korábban alkalmazott neuroleptikumok.

Péter Árpád dr.

Rehabilitáció

Coronaria-betegek szekunder prevenciója intézeti rehabilitáció után. Völler, H., Klein, G., Gohlke, H. és mtsai (Klinik am See, D-15562 Rudersdorf Seebad 84): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1457–1461.

1997. január és május között Németország 18 rehabilitációs intézetében 2441, egymás utáni, igazolt coronariabeteget vettek be ebbe a prospektív tanulmányba (78% férfi, 60 ± 10 év; 22% nő, 65 ± 10 év). Felvételkor és elbocsájtáskor meghatározták a cardiovascularis rizikófaktorokat: LDL, HDL, összkoleszterin, triglicerid, vércukor, artériás vérnyomás és testtömegindex (BMI kg/m^2). Az utógondozás során a háziorvos vagy szakorvos 3, 6 és 12 hónap múlva elvégeztette ugyanezeket a vizsgálatokat és kérdőíven rögzítette az aktuálisan szedett gyógyszereket.

A kardiális rizikófaktorok jelentősen csökkentek az intézeti rehabilitáció alatt, de három hónap múlva, például az artériás vérnyomás és a triglicerid elérte, ill. túlhaladta a kiindulási értéket. Az intézeti rehabilitáció alatt valamennyi konvencionális rizikófaktor értéke csökkenést mutatott, azonban az utógondozás alatt, pár hónap múlva szignifikáns emelkedést tapasztaltak. A rehabilitációs intézetből való távozáskor a betegek szignifikánsan gyakrabban kaptak acetilszalicilsavat, β-blokkolót, lipidcsökkentőt és ACE-gátlót, mint érkezéskor. Az utógondozás 12 hónapja alatt ezeket a szereket szignifikánsan ritkábban rendelték. A megfigyelési idő alatt 886 betegnél (38%) fordult elő egy vagy több új klinikai esemény. Cardiovascularis halál az összes betegek 1%-ában (26 eset) fordult elő, 15%-ban (359) recidív infarktus jelentkezett, 19%-ban (444) angina pectoris és 12%-ban (292) kardiális dekompenzáció miatt intézeti felvételre szorult. Katéteres vagy coronariasebészeti revascularisatio 24%-ban (574) történt.

Ennek a nagy multicentrikus tanulmánynak az eredményei azt mutatják, hogy az intézeti rehabilitáció alatt elért rizikóprofil-csökkenés nem stabilizálható sok betegnél otthon a következő 12 hónapban.

A közelmúltban megjelent közlemények szerint kontrollált körülmények között az életmód alapvető megváltoztatásával és pontosan végzett rendszeres tréning által éveken át kedvező szinten tartható a rizikóprofil és vele együtt a prognózis. Az eredményes utógondozáshoz érdekeltté tett háziorvos, rehabilitációs képzésben részesült asszisztens, valamint a beteg informálása és motiválása szükséges.

Strommer Mátyás dr.

Reumatológia

Biztonságosan kisadagú methotrexat-kezelés idős korban, rheumatoid arthritisben. Hirshberg, B. és mtsai (Department of Internal Medicine, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Izrael): Postgrad. Med. J., 2000, *76*, 787.

A 65 éven felüliek között 30–40%-ban találkozhatunk rheumatoid arthritisszel. E kórkép kezelésében egyre jobban polgárjogot nyer a methotrexat (mx) alkalmazása heti 7,5–20 mg-os adagban, mely eléggé veszélytelennek tűnik, bár vannak olyan közlemények, melyek szerint e készítmény toxicitása idős korban fokozott, különösen a veseműködés terén. A szerzők e kérdésről kívántak tapasztalatot szerezni.

Ezért klinikájukon retrospektíve feldolgozták ilyen szempontból az összes 65 éven felüli rheumatoid arthritises beteget, kiknek kórlefolyását az utóbbi két évben 3–6 havonta ellenőrizték. Minden betegnek heti 7,5 mg *mx*-ot adtak, 3 egyenlő adagra osztva; emellett a betegek tovább szedték addigi gyógyszereiket (kortikoszteroid, nem szteroid gyulladásgátló). A kezelés folyamán havonta ellenőrizték a hematológiai paramétereket, valamint 1/4–1/2 évenként a reumafaktort és a vörösvértest-süllyedést, továbbá félévente a mellkas radiológiai helyzetét. A vizsgálatot kezdetben 33 betegre terjesztették ki, de menet közben 4-nek kezelését felfüggesztették: két esetben enzimszint-emelkedés, kettőben pedig emésztőszervi panaszok miatt. Betegeik életkor átlaga 78,8 év volt; nemi megoszlás: 32 nő, 1 férfi. 22 főben ki lehetett mutatni a reumafaktort. Más említésre méltó adat vagy szövődmény nem volt. A két év folyamán az alábbi hematológiai elváltozásokat találták: a hemoglobinszint 12,4 g/l-ről 13-ra nőtt ($p < 0,005$), a fehérvérsejtszám szignifikánsan csökkent ($7,9 \times 10^9$/l-ről 6,8-as értékre: $p < 0,05$). Ugyanakkor sem neutropeniát, sem agranulocytosist nem észleltek és a vérlemezkeszám csökkenése sem volt szignifikáns (324×10^9/l-ről 276-ra). Ezenkívül a vörösvértest-süllyedés 56,8 mm/h-ról 35,2-re csökkent.

A gyakori rheumatoid arthritis nem szteroid gyulladáscsökkentővel vagy szteroiddal való tartós kezelése fokozza a csontritkulás, az opportunista fertőzések és a peptikus fekély gyakoriságát, míg az egyidejű *mx* adása módosítja e megbetegedés eddigi kezelését. E készítmény kis adagban ritkán okoz emésztőszervi zavart, szájfekélyeket, átmeneti enzimszint-emelkedést vagy olyan fokú neutropeniát, hogy emiatt a kezelést abba kelljen hagyni. Az viszont igaz, hogy vannak olyan megfigyelések, hogy a korral nő a renalis toxicitás valószínűsége. Ami az értékelésből kizárt 4 beteget illeti, az *mx* elhagyása után mindkét esetben rendeződött a májenzimszint emelkedése. A másik két emésztőszervi panaszokat említő beteg viszont egyidejűleg már tartósan szedett nem szteroid gyulladáscsökkentőt is, mely köztudottan gyakran okoz szövődményként ilyen tüneteket. A szerzők kiemelik, hogy nem találkoztak hematológiai szövődményekkel. Ugyanakkor elismerik, hogy észleléseik korlátozott értékűek, részben a retrospektivitás, részben a kis esetszám miatt, ezért más módszerű és több beteget magában foglaló vizsgálatok elvégzését javasolják. Emellett mégis az a meggyőződésük, hogy e kórkép kezelésében kis adagban helyes az *mx* alkalmazása kellő ellenőrzés mellet, mely főleg a lehetséges vese- és májszövődményekre terjedjen ki.

Major László dr.

Sebészet

A tűket ne helyezzük vissza hüvelyükbe. Huang, A., Dutta, D. (Department of General Surgery, and Department of Anaesthetics Milton Keynes General Hospital, Eaglestone, Milton Keynes, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 2000, *76,* 32.

A gyakorlatban általános szokás az egyszerhasználatos tűk műanyag hüvelybe való visszahelyezése, annak ellenére, hogy ezt kiterjedten helytelenítik. *[Ref.: Ez sérülés, majd elsősorban HIV és hepatitis-vírusok átvitelének kockázatával jár.]* Mégha ez meg is tehető anélkül, hogy az ezt kivitelező megszúrja magát, van másik rejtett veszély is: ha nagyobb tűt kisebb átmérőjű vagy a tűnél rövidebb hüvelybe dugnak, mivel ilyenkor a tű átfúrja a hüvelyt, s ebben áll a kockázat.

Lényeges tehát, hogy a tűt semmi esetre sem szabad visszahelyezni a hüvelyébe.

Major László dr.

Szív- és érsebészet

Az arteria carotis szűkületének kezelése. Hamann, G. F., Diener, H., Ch. (Neurológiai Klinika, Grosshadern, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125,* 1505–1510.

Az arteria carotis interna (ACI) szűkületének kezelésével kapcsolatos aktuális ismereteink forrásai egyrészt a két legjelentősebb multicentrikus tanulmányból (NASCET és ESCT), másrészt az utóbbi időben egyre gyakrabban alkalmazott endovascularis tágítással és stentbehelyezéssel kapcsolatos irodalmi közleményekből származó adatok. A carotisműtétek száma az utóbbi években jelentősen emelkedett, míg a szövődmények aránya azonos szinten maradt.

A carotisbetegség konzervatív kezelése a rizikófaktorok csökkentéséből és antiaggregációs kezelésből áll. A rizikófaktorokkal kapcsolatos tennivalók fontossági sorrendben: a hypertonia kezelése diétával és antihypertensivumokkal, a dohányzás elhagyása, a diabetes beállítása, a hyperlipidaemia kezelése diétával és gyógyszeresen, a túlsúly csökkentése, az alkoholfogyasztás mérséklése. Elsőként választandó thrombocytaaggregatio-gátló szerek a szalicilátok (ASA): napi 100–325 mg adása javasolt. ASA-intolerancia vagy ismételt tünetek jelentkezése esetén clopidrogel alkalmazandó (hasonlóan jó hatású a ticlopidin, de lényegesen több mellékhatása van). Heparin adása műtét előtt indikált, nagyfokú stenosis, recidiváló TIA-k, friss thrombosis jelenléte esetén. Oralis antikoagulánsoknak nincs helye a terápiában. Stentimplantáció esetén fenti szerek kombinációit alkalmazzák.

Tünetmentes ACI-stenosis fennállása esetén jelenleg sincs a műtétnek egyértelmű indikációja. Operálni kell a különösen veszélyeztetett betegcsoportba tartozókat, ha a műtéti kockázat egyébként alacsony: nagyfokú (90% feletti) stenosis, praeocclusiv stenosis vagy gyors progressziót mutató stenosis esetében. Elvégezhető a műtét 75% feletti stenosis mellett, ha az általános műtéti kockázat 5%-nál alacsonyabb és a várható élettartam az 5 évet meghaladja. 60%-nál kisebb, tüneteket nem okozó szűkület esetén műtéti javallat nem áll fenn. Néhány centrumban az angiográfiával kapcsolatos kockázatot csökkentendő, csak duplex scan diagnosztika történik.

Minden neurológiai tüneteket okozó ACI-stenosis műtéti indikációt képez, ha a szűkület mértéke a 70%-ot meghaladja és az általános műtéti kockázat kisebb mint 6%. Major strokeon átesett betegeknél nagyobb a perioperatív szövődmények előfordulásának veszélye, emellett a műtét preventív jellege náluk kevésbé érvényesül. 50–69% közötti stenosis esetében nem indikált a műtét nőknél vagy azoknál

a betegeknél, akiknél csak szemtünetek jelentkeztek, viszont indikált lehet nem diabeteses, hemisphaerialis tünetekkel jelentkező férfiaknál, 6%-nál alacsonyabb műtéti kockázat mellett. 50% alatti stenosis semmi esetben sem képez műtéti indikációt. A betegeknek minden esetben thrombocytaaggregációgátló szer is adandó. Egyidejű intracranialis stenosis jelenléte esetén a tanulmányok eredménye alapján a műtét előnyt élvez a gyógyszeres kezeléssel szemben. A műtéti indikáció felállításánál a fentiek mellett más fontos szempontokat is figyelembe kell venni: a neurológiai tüneteket, a carotisplakk morfológiáját, hypertonia, szívbetegség, perifériás érszűkület jelenlétét.

Régebben műtétet csak a stroke lezajlását követően 4–6 héttel végeztek. Egyes munkacsoportok szerint a korai műtét elvégezhető, ha a koponya-CT eredménye negatív. Ugyancsak korai műtét indikált instabil laesiók (például lebegő thrombus) esetében. Mások akut műtétet végeznek 6 órán belül crescendo TIA vagy progresszív stroke felléptekor, amennyiben az ACI nagyfokú stenosisa vagy friss occlusiója észlelhető és a koponya-CT-vizsgálaton nincsenek korai infarktusjelek. Nagyobb tanulmányok eredményei ezen a területen egyelőre nem állnak rendelkezésre.

A hagyományos műtéti megoldás (carotis-thrombendarteriectomia és direkt varrat vagy foltplasztika) és az egyre gyakrabban alkalmazott eversiós endarteriectomia (EEA) eredményei között az eddigi vizsgálatok (EVEREST) szignifikáns eltérést nem mutattak, egyedül a restenosisok aránya bizonyult alacsonyabbnak EEA esetében. A regionális anesztézia alkalmazása egyes vizsgálatok szerint a műtét körüli szövődmények előfordulása szempontjából kedvezőbb, mint általános anesztézia esetében.

Bár egyelőre hosszabb távú eredmények nem ismertek, a carotis területi angioplasztikák és stentbeültetések száma növekedést mutat. Fő indikációt jelentenek: restenosis, carotisdissectio, súlyos kísérő szívbetegség vagy magas neurológiai kockázat, esetleg bizonyos esetekben a rövid szakaszú, nem komplikált primer stenosis. Több multicentrikus tanulmány kezdődött a stent helyének és szerepének meghatározására, stent alkalmazása egyelőre csak ezen kereteken belül ajánlott.

[Ref.: Magyarországon Európában másodikként terjedt el és közel kizárólagosan művelt az eversiós carotis-thrombendarteriectomia. A kezelési alapelvek megegyeznek a cikkben közöltekkel. Létezik hazai „Konszenzus nyilatkozat" a kérdés kezelésére. Az intervencionális radiológiai módszerek ismertek hazánkban is. Elsősorban restenosisok kezelésére használjuk. Már bevezetésre került a PTA közben felvezethető „microembolia felfogó esernyő" alkalmazása. A 2000-es számot meghaladó carotisműtét után fellépő bénulás, illetve a halálos kimenetel szintje 1–3% között mozog, amely a végzett műtétek mennyiségét és minőségét illetően is az európai élmezőnybe sorol bennünket.]

Nemes Attila dr.
Szabó Attila dr.

A radioaktív stentek késleltetik, de nem előzik meg az in-stent neointimális hyperplasiát. Kay, I. P., Wardeh, A. J., Kozuma, K. és mtsai (Thoraxcenter, University Hospital, Rotterdam, Dijkzigt, Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, Hollandia): Circul., 2001, *103*, 14–17.

A hagyományos stentimplantációk utáni restenosisok oka leggyakrabban a neointimális hyperplasia. Béta-sugárzó radioaktív stentbeültetés csökkenti hathónapos utánkövetési eredmények alapján az in-stent neointimális hyperplasiát.

A szerzők jelenlegi tanulmányának célja az volt, hogy vizsgálják a ^{32}P radioaktív stentek (amelyek kezdeti aktivitása 6–12 μCi volt) beültetése után az egyéves eredményeket. Az utánkövetés során kvantitatív koronarográfiás és EKG-val kapuzott volumetriás intravascularis ultrahang (IVUS)-vizsgálatokat alkalmaztak a koszorúerek állapotának elemzésére.

Negyven betegnél végeztek radioaktív stentbeültetést és a hat hónapos utánkövetés során 26 beteg kórlefolyása eseménytelen volt, 22 esetben ismételt rekatéterezésre és IVUS-vizsgálatra volt szükség egy éven belül; csaknem a vizsgált betegek felében. Szignifikáns lumencsökkenést figyeltek meg a radioaktív stentbeültetés után hathónapos és egyéves időtartamban, amit az angiográfiás minimális lumenátmérő csökkenése bizonyított (-0,43 ± 0,56 mm, p = 0,028); továbbá a radioaktív stentben az átlagos lumenátmérő csökkenése (-0,55 ± 0,63 mm; p = 0,001); és egy szignifikáns in-stent neointimális hyperplasia-fokozódás, amit az IVUS-vizsgálat alapján állapítottak meg (18,16 ± 12,58 mm^3 hat hónapos korban és 27,75 ± 11,99 mm^3 az egyéves időperiódusban; p = 0,001). A stentelt koszorúér-revascularisatiójára 5 beteg (23%) esetében került sor. A betegek körében késői okklúzió, myocardium-infarktus vagy haláleset nem fordult elő. Egy év múlva a stentelt 40 beteg közül 21 (65%) esetben újabb koszorúér-történés nem következett be.

A szerzők következtetése, hogy a radioaktív stent beültetése inkább késlelteti, mint megelőzi a neointimális proliferációt. A 6–12 μCi kezdeti radioaktivitású stent implantációja után az egyéves utánkövetés eredményei alapján a betegek klinikai állapota nem alakult kedvezőbben a hagyományos stentbeültetéshez képest.

[Ref.: A radioaktív stentek mellett egy másik eljárás, az intracoronariás radioterápia egy új, de még gyermekcipőben járó technológia a koszorúér-restenosisok megakadályozásában, sikeres koszorúér-angioplasztika (PTCA) után. Az Egyesült Államokban a Food and Drug Administration (FDA) az elmúlt év végén két eszközt engedélyezett az intracoronariás radioaktív kezelés céljára az in-stent restenosisok megelőzésére, bár ezen új eljárás biztonsága és hatékonysága eddig még pontosan nem tisztázott. Az USA-ban évente több mint 500 000 PTCA-t végeznek, melyek közül 30–40%-os a fél év múlva bekövetkező restenosisok aránya, míg stentbeültetéssel ez az arány 20–30%-os. A radioaktív stentek mellett csupán három placebokontrollos tanulmány elemezte a katéteres intrakoronarográfiás radioterápiát. A SCRIPPS, a WRIST, a PREVENT és a Gamma One-tanulmány eredményei alapján igazoltnak látszik, hogy a restenosisok aránya jelentősen csökken, de problémát jelent, hogy a myocardium-infarktusok és a késői thrombózisok kialakulásának potenciális kockázata növekszik. Az FDA hozzájárulása és engedélye segítséget jelenthet további nagyobb számú, eltérő populációjú és hosszabb távú utánkövetéses vizsgálatok végzésére, amelyek tisztázni fogják azt, hogy az intracoronariás radioterápia klinikai eredményei jobbak-e, mint ezen új eljárás alkalmazásának kockázatai.

Rövidítések: SCRIPPS = Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting; WRIST = Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial; PREVENT = Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial]

Orosz István dr.

Vírushepatitis

A hepatitis C diagnózisa és klinikuma. Leifeld, L. és mtsai (Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I. – Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1471–1474.

A hepatitis C (HC) világszerte elterjedt fertőző betegség, amely cirrhosisba vagy hepatocellularis carcinomába mehet át. A klinikai lefolyás gyakorta tünetmentes, vagy nem jellemző és a végleges diagnózis csak szerológiai tesztekkel lehetséges. A szűrővizsgálat az ELISA metodikával történik, amelyet a polimeráz láncreakció (PCR) egészít ki.

Epidemiológia. A HC a maga 3%-os világméretű prevalenciájával komolyan veendő egészségügyi probléma. A krónikus hepatitisek 70%-a a HC-ra vezethető vissza és a korábbi NANB hepatitisek 95%-át képezte a HC. Az inficiálódás fertőzött vérrel történik, amely megmagyarázza a hemofíliások 60–70%-os átfertőződését. Egy másik nagy csoport a kábítószeres csoport, ahol a közös tű használata a fertőző forrás. A szexuális terjedés elméletileg lehetséges, de a monogám kapcsolatnál is 0–6% a fertőződés valószínűsége hosszan tartó kapcsolat során. Újszülöttek magas titerű viraemiánál esetenként fertőződhetnek, de ez nem éri el a 6%-ot. A szoptatás gyakorlatilag veszélytelen. Véletlen sebzés a fertőzött tűvel a tű kaliberétől függően 0–10%-os eséllyel fertőzhet. Mivel a fertőzés gyakran évtizedekig tünetmentes marad, a fertőző forrás azonosítása retrospektíve nagyon nehéz és a betegek egyharmadánál ismeretlen marad.

A klinikum. A betegek nagy része nem észleli a betegséget sem az akut, sem a krónikus fázisban. A lappangási idő 2–26 hét között van. Kezdetben általában a transzaminázok enyhe emelkedése figyelhető meg, csak az esetek 10–20%-ában fordul elő fokozottabb transzaminász-emelkedés vagy icterus. A betegek egyharmada a kezdeti stádiumban grippe tüneteiről panaszkodik és a krónikus fertőzés kialakulásakor sem panaszkodnak egyébről, mint általános levertségről. A transzaminázok aktivitása ritkán haladja meg a normális szint 2–3-szorosát, a betegek egynegyedénél pedig normális szinten maradnak. Az extrahepaticus tünetek közül a leggyakoribb 30–50%-os gyakorisággal a vegyes kryoglobulinaemia. Emellett előfordulhat arthritis, glomerulonephritis és különböző immunfenomén, mint például thyreoiditis, de írtak már le alacsony malignitású non-Hodgkin lymphomát is.

Lefolyás. Spontán gyógyulást csak a betegség kezdeti szakaszában figyeltek meg az esetek kb. 20%-ában. Ebben az esetben a HCV-RNS hiánya észlelhető szerológiailag perzisztáló HCV-antitest és normalizálódó transzaminász mellett. Ez azonban nem minden esetben jelent gyógyulást. Fulmináns lefolyást a HB-HA-val szemben Európában még nem írtak le. Ezeknek az eseteknek azonban 60–90%-a krónikussá válik.

10–20 év után a fertőzöttek 10–30%-ában májcirrhosis alakul ki különösen, ha egyéb májkárosító noxák is jelen vannak, mint alkoholizmus, HIV-fertőzés, esetleg HB társinfekció. A fibrosis és a cirrhosis kialakulása szempontjából a nők rizikója kisebb. A cirrhosis kialakulása általában tünetszegény és rendszerint a komplikációk megjelenése hívja fel rá a figyelmet. Ha már kialakult a cirrhosis, a hepatocellularis carcinoma kifejlődésének a rizikója 2–5%. A cirrhosis biztos kialakulását jelző paraméter jelenleg nem áll rendelkezésre. A legmegbízhatóbb információt a májbiopszia szövettana adja, amely a fibrotizálódás és a májsejtaktivitás mértékét adja meg. Normális transzaminász-értékek mellett is mutathat a szövettan enyhe krónikus hepatitist az esetek 50–90%-ában, de ezeknek a betegeknek a prognózisa általában jó.

A diagnosztika. Mivel a klinikum kevésbé irányadó, a diagnózis szerológiai és molekulár-biológiai tesztek segítségével történik, ami gyakran rutinvizsgálatként vagy tisztázatlan transzaminász-emelkedés során válik szükségessé. A szűrővizsgálatokhoz az ELISA-módszer elégséges, mivel a specifitása 99%-os. A módszer specifikus antitesteket mutat ki a fertőzést követő 4–8 héten belül. A PCR segítségével ez az időszak 1 hétre rövidíthető. A másik eljárás, amely a betegszérumban előforduló különböző antitesteket mutatja ki, az immunoblot technika, amely az ELISA módszerrel szemben lehetővé teszi a differenciálást a HCV-fehérjék elleni antitestek között. Így például egy kifejezett reakció különböző HCV-fehérjék ellen aktív fertőzés mellett szól, míg például csak a core-fehérje elleni antitest gyógyult folyamatot jelez, bár ez az akut szakban is megfigyelhető. Azonban egyik eljárás sem alkalmas arra, hogy az akut fertőzést a krónikus folyamattól megkülönböztesse, mivel a HCV-nél az IgM válasz nem megbízható. A gyakorlatban az ELISA teszt megerősítésére a PCR szolgál, amely a vírus replikációját bizonyítja. A PCR-teszt elvégzése indokolt heveny fertőzésnél, pozitív vagy tisztázatlan ellenanyag kimutatásánál, immunszupprimált vagy dializált páciensnél a kezelés indikációjának a felállításánál, illetve a terápiás eredmény ellenőrzésénél. Interferon-terápiánál 3 hónap után, interferon + ribavirin kombinált kezelésnél legkésőbb 6 hónap után szükséges a PCR ismételt vizsgálata. A használatos PCR-technikának legalább 100 vírusgenom-kópiát kell kimutatnia ml-ként. Ha fennáll a fertőzés gyanúja, de negatív a PCR, 3 és 12 hónap múlva a PCR ismétlése ajánlatos.

A HC-viraemia mennyiségi meghatározására különböző módszerek vannak, mint a RT-PCR, vagy legújabban a Real-Time eljárás, amely magas szenzitivitású és jól reprodukálható. Ezeknek az eljárásoknak a kezelés megtervezésénél van jelentőségük, mivel ismert, hogy azok a betegek, akiknek a vírusszáma, több mint 2 000 000/ml, rosszabbul reagálnak a kezelésre és hosszabb idejű terápiára szorulnak. Ez vonatkozik a vírus típusának a meghatározására is. Az 1/b. genotípus rosszabbul reagál a kezelésekre, mint az egyéb genotípusok és agresszívebben kell a kezelést folytatni.

Szövettan. A májbiopszia a hepatitis aktivitását és a fibrotizálódás mértékét illetően ad értékes segítséget. A szövettannak mindenekelőtt prognosztikai jelentősége van, és egyes esetekben befolyásolhatja a terápiás tervet. Differenciáldiagnosztikailag további segítséget nyújt, amennyiben alkoholos vagy autoimmun májsejtkárosodás is jelen van.

A májstatus felállításához szükség lehet egyéb diagnosztikus beavatkozásokra is, mint oesophago-gastro-duodenoscopia, AFP meghatározása, MRI, pajzsmirigyhormonszint. Gondolni kell a családtagok HCV-szűrésére is, valamint a fertőző forrás retrospektív azonosítására. Ki kell zárni a HBV-, a HIV-fertőzés lehetőségét, és ha nincs megfelelő ellenanyagtiter HA-val és HB-vel szemben, javasolt a védőoltás.

Kara József dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Súlyosan beteg újszülöttek sürgősségi ellátása

T. Szerkesztőség! Örömmel olvastuk és kollegiális tisztelettel nyugtáztuk *Adamovich dr. és munkatársai* közleményét az *Orvosi Hetilap* egyik legutóbbi számában (1).

Hozzászólásunk indítékaiként említjük a tárgyalt téma – súlyosan beteg újszülöttek sürgősségi szállítása – Magyarországon még ma sem teljességgel rendezett voltát, az abban nyert, több mint 20 évet átölelő, személyes tapasztalatainkat, valamint a közölt beteganyag egy részét érintő személyes érintettséget is (Bács-Kiskun megyei újszülöttek szállítása). A szerzők adatai és törekvései mindenképpen előremutatóak és üdvözlendőek és bizonyára elősegítik a kérdés mielőbbi, országos rendezését (Prof. Pintér Sándor, személyes közlés, 2001. február).

Mint az elmúlt években, magunk is rendszeresen beteg újszülöttet szállító-kísérő orvosok, valamint a korai postnatalis időszak adaptációs és egyes kórélettani viszonyainak klinikai és kísérletes állapotainak részletes tanulmányozói, az alábbi megjegyzéseket fűzzük a közlemény tartalmi részéhez.

A *6. táblázat* adatai szerint a súlyosan kórosnak minősített betegparaméterek – eltekintve a hypoglykaemiától – gyakorisága a vizsgált évek alatt – 1996–1999 – jelentős kedvező tendenciákat mutatott (a pO_2-értékek tekintetében feltehetően alacsonyabb, mint 40 Hgmm a kritikus érték, nyomdahiba). Az *5. táblázat* számszerű adatai szerint, melyek a szállított újszülöttek – a *3. táblázat* adatai szerint nagyobbrészt koraszülöttek – Perinatalis Centrumba történő felvételi állapotát jellemzik – pO_2-értékei számtani átlag alapján 95,7–127,4 Hgmm-ben adattak meg. A jelentős SD értékekre is tekintettel, így alaposan feltételezhető, hogy a szállított betegek jelentős hányada (többsége?) szállításuk során fokozott oxidatív terhelésnek volt kitéve, mely későbbi kórlefolyásukra befolyással lehetett. Mindez fokozottan érvényes, amennyiben a vizsgált vérminták nem praeductalis artériás forrásból (például j. arteria radialis) származtak. Feltételezésünk megalapozására említjük, hogy 2000 novemberében, éppen az *Orvosi Hetilap* hasábjain közöltük a kora újszülöttkori hyperoxaemia – 100 Hgmm körüli artériás pO_2-értékek – lehetséges, kedvezőtlen központi idegrendszeri következményeit (5). Mindemellett a legfrissebb irodalmi adatok is hangsúlyozzák ezen megfigyelésünk klinikai jelentőségét, mind az általunk is vizsgált neurológiai (6), mind a lehetséges pulmonológiai (4) kedvezőtlen hatások vonatkozásában is. Tekintettel az újszülöttek, méginkább a koraszülöttek sajátos vér-oxigénaffinitási viszonyaira, artériás pO_2-értékük mindenképpen 100 Hgmm alatt tartandó (2), ideális értéknek 45–50 Hgmm (3), mások szerint 50–70 Hgmm (4) minősíthető (hemoglobin-oxigénszaturáció felső határa pulzoximéterrel 93% körül) (3).

Természetesen tudatában vagyunk annak, hogy az újszülöttszállító-team tagjainak, sokszor kritikus körülmények között – gyakran éjszaka – sokkal biztonságosabb érzés „rózsaszínebb, tökéletesen szaturált" beteget szállítani, mint „nem kellően rózsaszín" esetet, de a megelőzhető hyperoxaemiára mindenképpen tekintettel kell lennünk bármely korai újszülött-életszakaszban, valamint élethelyzetben.

Fenti kiegészítéseink a Szerzők üdvözlendő erőfeszítéseit lényegükben nem befolyásolják, ellenben felhívhatják a figyelmet a közleményben részletesen elemzett, speciális betegellátási helyzet igen összetett voltára, minek műveléséhez további sikereket kívánunk nemcsak Személyüknek, hanem mindazon Kollegáknak is, akik itthon, ezen a mindezidáig nem kellő figyelmet kapott speciális betegellátási területen tevékenykednek.

IRODALOM: 1. *Adamovich K., Szász M., Buda P.:* Intenzív ellátást igénylő újszülöttek szállítása. Orv. Hetil., 2001, *142*, 173–177. – 2. *Avery, G. B., Fletcher, M. A., MacDonald, M. G.:* Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 1999, 534. old. – 3. *Avery, G. B., Fletcher, M. A., MacDonald, M. G.:* Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 1999, 452. old. – 4. *Cole, C. H., Fiascone, J. M.:* Strategies for prevention of neonatal chronic lung disease. Semin. Perinatol., 2000, *24*, 445–462. – 5. *Temesvári P., Karg E., Bódi I. és mtsai:* Újszülöttkori asphyxiát követő reoxigenizáció sertéseken 21% vagy 100% oxigénnel. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2605–2610. – 6. *Temesvári, P., Karg, E., Bódi, I. és mtsai:* Impaired early neurologic outcome in newborn piglets reoxygenated with 100% oxygen when compared with room air following pneumothorax induced asphyxia. Pediatr. Res. (nyomdában, megjelenés 2001. júniusban).

Temesvári Péter dr.
Kerekes Attila dr.
Kelemen Edit dr.
Lazics Klaudia dr.

T. Szerkesztőség! Örömmel és köszönettel vettük, hogy az újszülöttek szállításáról szóló dolgozatunk hozzászólásra késztette a neonatológiával foglalkozók egy munkacsoportját.

A leírtakkal teljes mértékben egyetértünk, hiszen a következményeket tekintve rendkívül fontos tényezőre hívják fel a figyelmet. Vitathatatlan, hogy a hypoxiától való félelem ma még mindig erősebb, mint a hyperoxia káros hatásaitól való félelem. Szemlélet- és gyakorlatváltást kellene elérnünk, hogy a légzéstámogatás ne jelentsen egyet a 100%-os O_2-koncentráció alkalmazásával a nem osztályos lélegeztetési körülmények között. A pulzoximéterek alkalmazhatóságának határai ebben az esetben is nyilvánvalóvá váltak. Véleményünk szerint is nagyobb odafigyelést kell tanúsítani az oxigénkezelés minden formájában azért, hogy a hyperoxyát elkerüljük.

Adamovich Károly dr.
Szász Mária dr.
Buda Péter dr.

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

HÍREK

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** *2001. május 21-én, 14.30 órai* kezdettel tudományos ülést tart az ORFI Lukács Klubban, melynek programja:
„Varietas delectat!" – Érdekes esetek a szakrendelői és nappali kórházi gyakorlatban.
Vendégeink az MRE Budapesti Szekciójának reumatológusai.
Bevezető: *dr. Fülöp József,* a Budapesti Szekció elnöke.
1. *Dr. Fluck István* (Gellért): Paraneoplasiás esetek
2. *Dr. Major Annamária* (VII. ker. Szakrendelő): Az otthoni betegvizsgálat buktatói
3. *Dr. Holop Igor, dr. Bodó Hajnalka* (Széchenyi Nappali Kórház): Differenciál-diagnosztikai érdekességek gyakorlatunkban
4. *Dr. Kiss Edit* (I. ker. Szakrendelő): Mc Cune-Albright syndromás beteg
5. *Dr. Halász Ferenc* (III. ker. Szakrendelő): Primer és secunder hyperparathyreosis egy betegben
Dr. Varga Margit (III. ker. Szakrendelő): Normocalcaemiás hyperparathyreosis

---

II. Budapest Diabetes Symposium
Novitates in Diabetologia 2001. május 25.
Budapest, Thermál Hotel Margitsziget
Szervező: Országos Korányi Intézet, Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház és az Agria Produkció Kft. együttműködésével.
Programigazgató:
Prof. Dr. Halmos Tamás
Prof. Dr. Jermendy György
Információ, kiállítás: Molnár Rita, Agria Produkció Kft., 1113 Budapest, Tas vezér u. 18., M.: 30/221-7977, T.: 1/279-1536, F/T.: 1/386-6342, E-mail: agria@ap.hu, http://www.ap.hu
Symposium jegy ára: 4000 Ft, ami magában foglalja az ebédet, a kávészüneteket, az előadások látogatását, az előadások írásos anyagát és a kiállítás megtekintését.
Program:
I. rész Prevenció
Üléselnök: *Prof. Dr. Halmos Tamás*
8.30–9.30 Regisztráció, kávészünet
9.30–9.50 *Prof. Dr. Madácsy László:* Megelőzhető-e az 1-es típusú diabetes?
9.55–10.15 *Prof. Dr. Jermendy György:* Megelőzhető-e a 2-es típusú diabetes?
10.20–10.40 *Dr. Wittmann István:* Megelőzhető-e a „végstádiumú" veseelégtelenség?
10.45–11.05 *Prof. Dr. Süveges Ildikó:* Megelőzhető-e a látásvesztés diabetesben?
11.05–11.20 Diszkusszió. Kerekasztal-megbeszélés.
11.20–11.50 Kávészünet
II. rész Új terápiás eljárások
Üléselnök: *Prof. Dr. Jermendy György*
11.50–12.10 *Prof. Dr. Halmos Tamás:* Meglitinid vegyületek szerepe a 2-es típusú diabetes kezelésében és megelőzésében
12.15–12.35 *Dr. Hídvégi Tibor:* Thiazolidinedionok szerepe a 2-es típusú diabetes kezelésében és megelőzésében
12.35–12.50 Kávészünet
12.50–13.10 *Prof. Dr. Gerő László:* Statinok vagy fibrátok
13.15–13.35 *Prof. Dr. Romics László:* Hogyan kezeljük diabetesben a dyslipidaemiát?
13.35–13.50 Diszkusszió. Kerekasztal-megbeszélés.
13.50– Ebéd

Meghívó
Tisztelettel meghívjuk Önt a **Pest Megyei Flór Ferenc Kórház** és a **Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója** *„Medicina et Historia"* című tudományos ülésére.
Időpont: *2001. május 31., csütörtök, 14.00 óra*
Helyszín: Flór Ferenc Kórház előadóterme, Kistarcsa, Semmelweis tér 1., I. emelet
Üléselnökök:
Dr. Tóth Judit
Dr. Vértes László
Program:
Megnyitó: *Dr. Meskó Éva*
Üdvözlések:
Prof. Dr. Karasszon Dénes
Prof. Dr. Fehér János
Dr. Kapronczay Károly
Regius Ottó
Dr. Budaházy Emil
Előadások:
Prof. Dr. Karasszon Dénes: A kórház-történetírás jelentőségéről
Dr. Kapronczay Károly: Dr. Flór Ferencről, halála 100. évfordulóján
Dr. Meskó Éva: A 100 éve született dr. Bugár Mészáros Károlyról
Dr. Tóth Judit, dr. Vértes László: Philippe Charles Ernest Gaucher életéről és új vizsgálataink Gaucher-kórban
Dr. Honti József: A Magyar Orvostörténelmi Társaság nemzetközi kapcsolatai
Dr. Szüle Endre, dr. Vértes László: Dr. Antal Géza, első urológusunk
Régi könyvtárak féltett kincsei – kiállítás, rendezte és bemutatja: *Kozma Zoltánné,* a Flór Ferenc Kórház könyvtárának vezetője

---

Kedves Egykori Diáktársaink!

Immár hagyománnyá kezd válni, hogy a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karain végzett hallgatók kerek évfordulóinak évfolyamtalálkozóin, az Öregdiák Hétvégén, az évfolyamok saját programjai mellett az Egyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének szervezésében lehetőség nyílik az Egyetem legutóbbi eredményeinek, jelenlegi helyzetének megismerésére, igény szerint sport- és kulturális programok lebonyolítására. Szintén e program keretében történik az Öregdiák Szövetség pályázati felhívására beadott munkák díjainak átadása.
A jelenleg szervezés alatt álló VI. Öregdiák Hétvégére az 1951., 1956., 1961., 1971., 1981. és 1991. években végzett orvos és gyógyszerész-évfolyamok hallgatóit hívtuk meg.
A közös rendezvény a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége által *2001. szeptember 29-én, 11.00–13.00 óráig* megrendezésre kerülő, állófogadással egybekötött, „Öregdiák Hétvége" programjának keretében történik.
A rendezvény helye: Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Szemészeti Klinikájának tanterme (6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.). Ha a rendezvény valamilyen okból az egyetem másik tantermében kerülne megrendezésre, erről a Szemészeti Klinika tantermének bejáratánál is értesítést fogunk hagyni.
A programok természetesen a közös szervezésben nem érintett volt diáktársaink számára is nyitottak és a programokon házastársak, családtagok részvételére is számítunk.
Bízva abban, hogy hamarosan ismét találkozunk, további kérdésekben szívesen adunk tájékoztatást:
1. A SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége honlapjának címén: egeszsegmagazin.hu/szodisz
2. Levélben a SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének címén: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. (Fax: 62-544-573, E-mail: vegh@opht.szote.u-szeged.hu).
3. Személyesen a 62-545-090 telefonszámon.

Pályázati felhívás
A **Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége** pályázatot hirdet egyetemi diplomát szerzett kollégák és egyetemi hallgatók számára.
A pályázat témaköre:
Dr. Waltner Károly egyetemi tanár, a Gyermekgyógyászati Klinika egykori igazgatójának munkássága
Dr. Dirner Zoltán egyetemi tanár, a Gyógyszerhatástani Intézet egykori igazgatójának munkássága
A pályázatok benyújtási címe:
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége (Szemészeti Klinika címén), 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.
A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni. Terjedelme maximum 50 oldal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel és irodalmi hivatkozásokkal együtt). A pályázatok formai követelménye: A/4-es ív egyik oldalán maximum 45 sor és soronként maximum 80 leütés. A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímzett válaszborítékot is.

A benyújtás határideje: *2001. szeptember 1.*
Pályázati díjak (a Makói Sanitas Bt., a Kalocsa Város Önkormányzat Kórház–Rendelőintézete és a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének támogatásával):
I. díj: 50.000.- Ft
II. díj: 30.000.- Ft
III. díj: 20.000.- Ft
A pályázatok elbírálásának eredményéről a pályázók 2001. szeptember 10-ig értesítést kapnak. A díjak átadása a Szövetség által 2001. szeptember 29-én (szombaton), 11.00–13.00 óráig megrendezésre kerülő „Öregdiák Hétvége" programjaihoz kapcsolódva történik. További információk a Szövetség egeszsegmagazin.hu/szodisz honlapján, vagy a 62-545-090-es telefonszámon érhetők el.

XIII. kerületi Önkormányzat Egészségügyi Szolgálata pályázat útján bérbe adni szándékozik az alábbi helyiségeket:

Nővér u. 19. Gyermek háziorvosi rendelő épületében lévő, külön bejáratú rendelőegység (volt gyermekfogászat) rendelő, váró, öltöző, raktár, mellékhelyiségek, összesen: 60 m^2 alapterülettel.
Váci út 60–62. Háziorvosi rendelőben 40 m^2 összes alapterületű komplett rendelőegység bérbeadó.
Bérleti feltételek: 1 éves meghatározott, évente megújítható bérleti szerződés, az épületben végzett háziorvosi alaptevékenységet nem zavaró, azzal összeférő tevékenységi kör, a szerződésben rögzített feltételek teljesítése, két hónap bérleti díjnak megfelelő kaució, bérleti díj vonatkozásában a kerületben alkalmazott díjtételek az irányadóak.
A pályázatokat a tevékenység és az ajánlott díj megjelölésével a XIII. kerületi Egészségügyi Szolgálat, 1139 Budapest, Szegedi út 17. Műszaki Osztályára kérjük benyújtani.
Benyújtási határidő: *2001. május 31.*
Felvilágosítást ad:
Mihala László műszaki osztályvezető (Tel.: 452-4204).

Eladó 1 db 3 éves ALOKA SSD 650 CL ultrahang-berendezés kiegészítővel, újszerű állapotban. Érdeklődni naponta 9.00–17.00 óra között, a 318-4919-es telefonszámon.

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™ ORKI által minősített speciális amerikai thermotherápiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%" egy klinikai teszt eredménye. Keressék a patikákban. A patikák a legnagyobb gyógyszer-nagykereskedőktől rendelhetik meg. Kérjük ajánlják betegeiknek! BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása! Sax Kft., Tel.: 409-3643,
E-mail: saxkft@gepaard.net

Az Orvosi Hetilap 2001, *142*, 712. oldalán megjelent OH–QUIZ-re (CIX. sorozat) Machnitz András dr. (Tótkomlós), Mészáros Endre dr. (Baja), Sturm József dr. (Budapest), Tóth Harsányi István dr. (Madaras) küldött helyes megfejtést. A szerencse *Sturm József dr.*-nak kedvezett. Szívből gratulálunk, nyereményét postán küldjük el.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Nyírő Gyula Kórháza** (1135 Budapest, Lehel u. 59.) azonnali belépéssel *Patológiai és a Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Osztályára* sürgősen *szakorvosokat* keres.
Pályázati feltétel: magyar állampolgárság, büntetlen előélet, szakmai és személyes adatokat tartalmazó önéletrajz, diploma és szakorvosi bizonyítvány-másolatok, MOK-tagság, ONY-ba vétel, esetleges nyelvvizsga és egyéb bizonyítvány-másolatok, erkölcsi bizonyítvány, nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az elbírálók megtekinthessék.
A pályázat benyújtási határideje: a megjelenéstől számított 30 naptári nap.
Pályázat: 1 példány a kórház főigazgatója részére, 1135 Budapest, Lehel u. 59. 11. ép. II. em.

A **MÁV Kórház- és Központi Rendelőintézet Budapest** (1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111.) *II. Belgyógyászati Osztályára* (Kardiológia) felvételt hirdet *2 fő, elsősorban kardiológiai, belgyógyászati,* valamint *anaesthesiológiai szakorvosi képesítéssel rendelkező orvos-munkatárs* részére.
Az állás azonnal betölthető.
Jelentkezés: a II. Belgyógyászati Osztályon, dr. Szabóki Ferenc osztályvezető főorvosnál (Telefon: 475-2600).

A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház** főigazgató főorvosa (1145 Budapest, Uzsoki u. 29.) pályázatot hirdet az *Onkoradiológiai Osztályra: 3 fő orvosi állás betöltésére,* egy–két éves gyakorlattal rendelkező, szakvizsga nélküli, illetve szakvizsga előtt álló orvos részére.
Feltétel: sugárterápia, klinikai onkológia iránti érdeklődés, megfelelő szintű idegennyelv-ismerete.
Pályázati határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.
A pályázat benyújtása:
dr. Golub Iván főigazgató főorvos úrhoz (1145 Budapest, Uzsoki u. 29.).

A **Keszthelyi Városi Kórház** pályázatot hirdet *sebész, sebész-traumatológus szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló kolléga* részére.
Bérezés, lakás megegyezés szerint.
Érdeklődni: dr. Benedek György osztályvezető főorvosnál. Tel.: 83/311-060/1200
Pályázat benyújtása: dr. Szenkovszky Adrienne megbízott igazgató főorvoshoz, 8360 Keszthely, Ady E. u. 2.

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** kórházigazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre:
– *mozgásszervi rehabilitáció: 1 fő szakorvos*
– *szemészet: 1 fő szakorvos*
– *belgyógyászat: 1 fő szakorvos*
– *csecsemő–gyermekgyógyászat: 1 fő szakorvos*
– *anaesthesiológia-intenzív terápia: 2 fő szakorvos*
– *gyógyszerészeti osztály: 2 fő gyógyszerész.*

Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés. Szakképesítés megszerzése előtt állók jelentkezését is várjuk. Szakmai elképzelések megvalósítását messzemenőleg támogatjuk.
Bérezés: Kjt., illetőleg megegyezés szerint.
Lakás: megbeszélés tárgyát képezi.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház mb. orvosigazgatójához, Ajka, Korányi F. u. 1. 8401 kell benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** kórházigazgatója pályázatot hirdet az alábbi *vezető főorvosi munkakörök* betöltésére:
– *pulmonológiai osztályos háttérrel működő TBC Gondozó vezető főorvosi*
– *pathológiai osztályon osztályvezető főorvosi,*
– *anaesthesiológia-intenzív terápiás osztályon osztályvezető főorvosi állásra.*
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés. Vezetői gyakorlat, illetve a pulmonológia esetén allergológiai képesítés előnyt jelent. Szakmai elképzelések megvalósítását messzemenőleg támogatjuk.
Bérezés és lakás: megbeszélés tárgyát képezi.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, kamarai tagságról szóló igazolást, erkölcsi bizonyítványt, vezetői elképzelést.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház kórházigazgatójához, Ajka, Korányi F. u. 1. 8401 kell benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.



A gyomorsav által okozott betegségek, mint például a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD), a gyomorfekély és a dypepsia komoly egészségügyi problémát jelentenek napjainkban. A felnőtt társadalom 20–40%-a szenved például gyomorégéstől, illetve 8%-a gyomorégéses, savas felböfögéstől, átlagban hetente kétszer vagy akár többször is.

A gasztroenterológia terén hosszú ideje sikeresen végzett kutatómunkánk és az orvosokkal folytatott együttműködésünk révén forradalmian új gyógyszereket fejlesztettünk ki a betegek és a társadalom számára.

A gyomorsav okozta megbetegedések kezelésében ma már teljesen elfogadott protonpumpagátló gyógyszer felfedezésével az AstraZeneca két évtizede vezető szerepet tölt be ezen a szakterületen.

Elkötelezettek vagyunk azirán t, hogy folytassuk a gasztroenterológia területén eddig végzett tradicionális kutatásainkat annak érdekében, hogy minél hatásosabb gyógyszereket fejleszthessünk ki, és lehetővé tegyük orvosaink számára, hogy enyhíthessenek a gyomorsav okozta egészségügyi problémákon.

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

AstraZeneca Kft., 2045 Törökbálint, Park u. 3.
Tel.: +36-1-457-7855, Fax: +36-1-457-7857
www.astrazeneca.hu
HU 343

AstraZeneca

ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBEN

A SIKER BIZONYÍTÉKA



A VILÁG LEGGYAKRABBAN ALKALMAZOTT ANTIALLERGIKUMA*

UCB Magyarország Kft.
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.
Tel.: 391-0060, Fax: 275-2998

* 1999. 07. - 2000. 06. IMS Health MIDAS

2001. május 20.
142. évfolyam 20. szám

Orvosi Hetilap

490 Ft

20

2001

A legionellák epidemiológiája és laboratóriumi diagnosztikája
Szénási Zsuzsanna dr., Takuro, Endo dr., Kenji, Yagita dr., Veréb Ilona dr., Nagy Erzsébet dr. 1035

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Haemorheologiai faktorok vizsgálata hypertoniás és diabeteses retinopathiában
Vékási Judit dr., Márton Zsolt dr., Késmárky Gábor dr., Cser Anita, Russai Rita, Kovács Bálint dr. 1045

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A hímvessző és a herezacskó súlyos szövetelhalálos folyamatai
Kelemen Zsolt dr., Joós Lajos dr., Kárpáti Sarolta dr., Kálmán Jenő dr., Fazakas Zsolt dr., Székely Eszter dr., Pajor László dr., Romics Imre dr. 1049

RITKA KÓRKÉPEK

Multiplex lymphomatosus polyposis – gastrointestinalis vérzés ritka esete
Vizer Gábor dr., Bárány László dr., Baranyay Ferenc dr., Iványi János László dr. 1055

HORUS

A pesti császári és királyi helyőrségi kórház a kiegyezéstől a XIX. század végéig
Ságí Erzsébet dr. 1059

„Négy ere van a májnak" A májról alkotott anatómiai ismeretek az Ebers papiruszban
Győry Hedvig dr. 1061

Toldy Ferenc emlékezete
Kapronczay Károly dr. 1067

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA 1069

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1073

HÍREK 1087

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1088

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1092 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV.HETIL.HU ISSN 0030–6002 142 (2001) 20 • 1033–1088 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A NOVYNETTE és a REGULON fogamzásgátló tabletták fejlesztését az Európai Uniós előírások figyelembevételével, két gyógyszergyár, a német Grünenthal GmbH és a Richter Gedeon Rt. végezte.



NOVYNETTE®

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta

A NOVYNETTE összetétele (20 µg etinil-ösztradiol + 150 µg dezogesztrel) és a tapasztalatok alapján az ösztrogén túlsúlyos hormonstátuszú nőknek javasolt.

REGULON®

dezogesztrel tartalmú filmtabletta

A REGULON összetétele (30 µg etinil-ösztradiol + 150 µg dezogesztrel) és a tapasztalatok alapján a kiegyensúlyozott hormonstátuszú nőknek javasolt.

„A virágnak megtiltani nem lehet...”!

RICHTER GEDEON RT.

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

Hungarian Medical Journal

May 20., 2001. Volume 142. No. 20.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Epidemiology and laboratory diagnostics of legionellae
Szénási, Zs., Takuro, E., Kenji, Y., Veréb, I., Nagy, E. 1035

ORIGINAL ARTICLES

The role of hemorheological factors in hypertensive and diabetic retinopathy
Vékási, J., Márton, Zs., Késmárky, G., Cser, A., Russai, R., Kovács, B. 1045

CLINICAL STUDIES

Severe tissue damages of male genitalia
Kelemen, Zs., Joós, L., Kárpáti, S., Kálmán, J., Fazakas, Zs., Székely, E., Pajor, L., Romics, I. 1049

RARITIES

Multiple lymphomatous polyposis – rare case of gastrointestinal haemorrhage
Vizer, G., Bárány, L., Baranyay, F., Iványi, J. L. 1055

HORUS

The Imperial and Royal Garrison Hospital in Pest from the Settlement of 1867 until the end of the 19th century
Sági, E. 1059

„The liver has four vessels" Anatomical knowledge about the liver in the Ebers papyrus
Győry, H. 1061

Memory of Ferenc Toldy
Kapronczay, K. 1067

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY 1069

FROM THE LITERATURE 1073

NEWS 1087

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,– Ft, fél évre 9000,– Ft, negyedévre 5000,– Ft.
Egyes szám ára 490,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 20. szám – 2001. május 20.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1090 Budapest Nagyvárad tér 4.

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 857. 1463

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

A legionellák epidemiológiája és laboratóriumi diagnosztikája

Szénási Zsuzsanna dr., Endo Takuro dr.[1], Yagita Kenji dr.[1], Veréb Ilona dr. és Nagy Erzsébet dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet (vezető: Nagy Erzsébet dr.)
Department of Parasitology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japán (vezető: Yamazaki Shudo dr.)[1]

A különböző *Legionella* speciesek belégzése következtében létrejövő pulmonalis betegséget *Legionella*-pneumoniának nevezik, míg a leggyakoribb *Legionella* (a *L. pneumophila*) okozta pulmonalis betegség neve légiós betegség. Egy másik típusú, legionellák által keltett kórkép a Pontiac-láz, melynek influenza-szerű tünetei vannak. A *Legionella* speciesek fakultatív intracelluláris paraziták. Mind az emberi monocytákban, mind a környezetben lévő amőbákban képesek túlélni. A legionellosisok előfordulásának megelőzésére és ellenőrzésére a legionellákat mind környezeti (vízvezetékek, légkondicionáló berendezések, hűtőtornyok, lélegeztető berendezések stb.), mind klinikai (vér, bronchoalveolaris mosófolyadék, köpet, tályog stb.) mintákban kell vizsgálnunk és kimutatnunk. A laboratóriumi diagnózist megnehezítik a rendelkezésre álló módszerek korlátai. Ezért a szerzők azt javasolják, hogy a mikrobiológiai laboratóriumi diagnózis legalább három módszer (tenyésztés [BCYE táptalajon] és azt követően biokémiai módszerek, szerológia, molekuláris biológiai módszerek, mint a polimeráz láncreakció [PCR], direkt kimutatás [immunfluoreszcens mikroszkópia], antigénkimutatás a legfontosabbak) együttes alkalmazásán és három különböző vizsgálati anyag (alsó légúti traktus szekrétumai, köpet, vizelet, hemokultúra, szérum, illetve vízminta valamennyi lehetséges fertőző forrásból, melegvíztartályok üledéke, továbbá csapok, valamint zuhanyfejek tamponos mintája) együttes feldolgozásán alapuljon. A PCR előnye, hogy egy nap alatt megbízható eredményt ad, szemben a szokásos tenyésztéssel. A PCR érzékenységét nem lehet javítani a minta mennyiségének növelésével, nem ad kvantitatív eredményt és nem lehet vele epidemiológiai vizsgálatokra szolgáló törzseket produkálni, mint ahogy ez tenyésztéssel lehetséges. A tenyésztést és a PCR-t tehát egymást kiegészítő, de nem egymást helyettesítő módszereknek tekintik.

Kulcsszavak: Legionella-pneumonia, laboratóriumi diagnózis, legionellosis, légiós betegség

Epidemiology and laboratory diagnostics of legionellae. The severe pulmonary disease caused by the inhalation of the different *Legionella* species is called *Legionella* pneumonia, while the name of the pulmonary disease caused by the most common *Legionella (L. pneumophila)* is Legionnaires' disease. Another type of disease caused by legionellae is Pontiac fever with influenza-like symptoms. *Legionella* spp. are facultative intracellular parasites. They survive within both monocytes in the human organism and amebae in the environment. To prevent and control the occurrence of legionelloses, legionellae should be surveyed and detected in the environmental (water pipes, air-conditioning systems, cooling towers, respiratory equipments, etc.) and clinical (blood, bronchoalveolar lavage, sputum, abscess, etc.) samples. Laboratory diagnosis is complicated by the limitations of the available assays. Thus, it is proposed that the microbiological laboratory diagnosis should be based on the simultaneous application of at least three methods (culturing [on BCYE medium], followed by biochemical assays, serology, molecular biologic methods, such as polymerase chain reaction [PCR], direct demonstration [immunfluorescence microscopy], antigen determination are the most important ones) and on the simultaneous demonstration from three different samples (e. g. lower respiratory tract secretions, sputum, urine, blood culture, serum, moreover, water samples from all potential infectious sources, sediment of hotwater tanks, as well as swab samples of faucets and showerheads). The advantage of PCR is that is gives reliable results in one day, in contrast to conventional culturing. However, its sensitivity can not be improved by increasing the sample volume, and neither can it give quantitative results nor can it produce strains for epidemiologic studies, contrary to the method of culturing. It is concluded that PCR and culturing do complement, but do not substitute each other.

Key words: Legionella pneumonia, laboratory diagnosis of *Legionella*, Legionnaires' disease, legionellosis

A *Legionella* genus orvosi jelentőségét egy pneumoniajárvány kapcsán ismerték fel. A járvány 1976-ban, Philadelphiában, az Amerikai Légió tagjai között tört ki, akik az Egyesült Államok kétszázéves fennállásának ünneplésére gyűltek össze. A 4400 részvevőből 10 napon belül 182 személy betegedett meg, lázzal és száraz köhögéssel járó betegségben. A résztvevőkön kívül további 39 személy is megbetegedett. Az összesen érintett 221 beteg közül 34-en meghaltak. Ezt az első nagyobb járványt azóta számos más (kisebb) követte. Okozójaként egy fertőző ágens aerogén úton történő átvitelét tételezték fel. Hosszadalmas kutatás után a tüdőszövetben egy kicsi, rickettsia-szerű organizmust találtak (30), amit embrionált tojásban tenyészteni lehetett. Egy erre beállított immunfluoreszcencia teszt segítségével a járványban szenvedő betegek több mint 90%-ának szérumában ezzel a kórokozóval szemben ellenanyagot lehetett kimutatni. A kórokozó a *Legionella pneumophila* nevet kapta.

A taxonómia a genetikai analízisen alapszik, de elegyedik a fenotípusos jellemzőkkel és gyakorlati megfontolásokkal. A taxonómiai munka során új családot *(Legionellaceae)*, új genust *(Legionella)* és új speciest *(pneumophila)* alakítottak ki (6). Az új család a *Proteobacteria* osztály gamma alcsoportjának része (14). A későbbiekben növekvő számban definiáltak további specieseket. Eddig 42 különböző speciest ismerünk, de számuk folyamatosan emelkedik (3). A *Legionella pneumophila (L. pneumophila)* species jelenleg 15 szerológiai csoportra tagolódik, más speciesek 1–2 szerológiai csoportra oszthatók *(1. táblázat)* (39, 49). Az egyre kifinomultabb analízis révén egy-egy szerocsoporton belül genetikus diverzitást, a genetikailag különböző törzsek közötti szerológiai keresztreakciókat és a genetikailag homogén törzsek között fenotípusos variációkat ismertek fel. Egyes újonnan felismert specieseket mind humán, mind környezeti forrásokból, másokat mostanáig csak humán mintákból, míg némelyeket csak a környezetből izoláltak. Újabban a *L. lytica* nevet javasolták azon törzsek számára, amelyeket csak amőbákból tudtak izolálni; ezeket a törzseket korábban *Legionella*-szerű amőbapatogénnek vagy *Sarcobium lyticum*nak nevezték (49).

1. táblázat: A *Legionella (L.)* genus azon speciesei, amelyek bizonyítottan humánpatogének (zárójelben a szerológiai csoportok száma van feltüntetve)

L. anisa	*L. jordanis*
L. birminghamensis	*L. lansingensis*
L. bozemanii (2)	*L. longbeachae (2)*
L. cinncinatiensis	*L. maceeachernii*
L. dumoffii	*L. micdadei*
L. feeleii (2)	*L. oakridgensis*
L. gormani	*L. pneumophila (15)*
L. hackeliae (2)	*L. wadsworthii*
L. israelensis	*L. tucsonensis*
	L. sainthelensi (2)

Az 1976-os philadelphiai járványt „légiós betegség"-ként emlegetik. Ma az összes pulmonalis betegséget, amelyet különböző *Legionella* speciesek váltanak ki, *Legionella*-pneumoniának, míg a *L. pneumophila* által okozott megbetegedéseket légiós betegségnek nevezzük. A *L. pneumophila* 1-es szerológiai csoportjának szubtípusai, valamint a *Legionella* genus más képviselői (*L. feelii, L. micdadei, L. anisa* és mások) (49) egy lényegesen enyhébb betegségformát (az úgynevezett Pontiac-lázat) is kiválthatnak. A név egy 1968-as járványra vezethető vissza, amikor is az USA Michigan államában, Pontiac város egészségügyi hivatalában a dolgozók 95%-a és a látogatók, ügyfelek 24%-a megbetegedett.

A legáltalánosabb kifejezés a legionellosis. Ennek fogalmába beleértjük az ember valamennyi reakcióját, ami bármely *Legonella* speciesszel történt bármilyen fertőzés miatt következik be – a szerokonverziótól az elhalálozásig (9, 39).

Természetes előfordulás és a fertőzés útja, profilaxis

A legionellák ubiquitaer előfordulásúak, a leggyakoribb élőhelyük a víz. Olyan vízvezeték-rendszerekben, amelyekben fém vagy üveg helyett műanyag elemeket alkalmaznak, optimálisan 38 °C és 49 °C közti hőmérsékleten szaporodnak. Higiénés vizsgálatok során a kórházakban a melegvizes berendezések 80%-a, a hotelokban pedig 20%-a 10 és 1000 közötti csíraszámot tartalmazott (39).

Egyre több bizonyíték mutat arra, hogy a környezetben lévő protozoonok jelentik a legfontosabb faktort a legionellák természetben történő életben maradásához és szaporodásához (49, 50). Jól ismert a legionellák kapcsolata a „szabadon élő" amőbákkal és egyes ostoros protozoonokkal. Kokultivációs kísérletekben a legionellák, mint intracelluláris paraziták, megtalálhatók például a *Tetrahymena pyriformis* nevű ostoros protozoonban, vagy az amőbák közül a *Naegleria fowleri*ben, de az *Acanthamoeba*ban is. Más mikroorganizmusokkal (fotoautotróf cyanobaktériumokkal, heterotróf baktériumokkal) fennálló együttélésük révén speciális mikro-biotop jön létre (14, 33, 39, 45, 46, 49).

A fertőzés átvitelének legjobban dokumentált útja a *Legionella*val szennyezett vízforrásból eredő, fertőző jellegű aeroszol képződése (15). Noha ezt némely szerző megkérdőjelezi, eléggé meggyőző járványtani bizonyítékok vannak rá, hogy a párologtatókból, vízkondenzátorokból és a hűtőtornyokból áramló víz(gőz) *Legionella*-járványokért lehet felelős (49). A fertőző aeroszolok eredeteként szóba jövő más nyílt vízforrások a vízsugár (dögönyöző) fürdők és a nyilvános szökőkutak. A legtöbb szórványos *Legionella*-fertőzést, de egyes járványokat is, az olyan szennyezett ivóvíz okozza, amelyből bizonyos eszközökkel (porlasztókkal, páraképzőkkel és zuhanyfejekkel) aeroszolokat állítanak elő (43). Az alsó légúti traktus fertőzésének egyik valószínű mechanizmusa (az aeroszolok belégzése mellett) a szennyezett ivóvíz aspirációja (49). A hasi fertőzések magyarázatára felvetik a gastrointestinalis traktuson át történő bejutást, de ez nem bizonyított. A friss sebbe direkt módon bejutó baktériumok is okozhatnak nosocomialis *Legionella*-fertőzést (27, 28, 49). Nincs dokumentált bizonyítéka az emberről-emberre történő átvitelnek, sem a laboratóriumi fertőzésnek.

A szokásos laboratóriumi biztonsági rendszabályok elegendők a *Legionella* speciesekkel szemben, ha csak nem valószínűsíthető, hogy a munkafolyamat számottevő aeroszolt hoz létre (49). A higiénés ellenintézkedések, ill. a profilaxis megvalósítása azonban nehézségekkel jár. Kémiai mikrobaölő szerek vízbe helyezése csak a hideg-meleg körforgási rendszerekben vagy hasonló berendezésekben lehetséges. A víz felmelegítése 60 °C fölé gyakran nem kielégítő hatásfokú, mert ez a hőmérséklet a perifériás berendezési részekben nehezen tartható fenn. Az UV-besugárzás ugyan *in vitro* jelentősen csökkenti a vízben a *Legionella* csíraszámát, de hatása vízvezetéki vízben vitatható, mert a csövekben a vízoszlop túl nagy rétegvastagságú és túl hosszú ideig maradhat ott a víz. A klór szokásos dózisa nem pusztítja el megbízhatóan a legionellákat. A higiénikusok gyakran alkalmazzák a hővel végzett dezinfekció és a nagyfokú klórozás kombinációját és ezenfelül rendszeres mikrobiológiai ellenőrzést végeznek (39). A csapvízben található és a vízvezetéki felszínhez tapadó *Legionella* speciesek ellenállóbbak lehetnek a klórozással és más szerekkel szemben, mint az *in vitro* tenyésztett *Legionella* speciesek (49).

Patomechanizmus

A legionellák számára az igazi belépési kapu a légzőrendszer, amelybe fertőzött aeroszollal kerülnek be mikroaspiráció útján. Ritkán következik be fertőzés kontaminált étel vagy ital által. A felső légutakban a legionellák nem telepszenek meg (39).

A sejt-közvetítette immunitásnak kritikus szerepe van a *Legionella*-fertőzésekben, amint az várható is egy fakultatív intracelluláris patogén esetén. A monocyták/macrophagok aktiválódása a kórokozók elleni támadás döntő lépése, de a polymorphonuclearis neutrophilek ugyancsak fontosak lehetnek a bakteriális növekedés korlátozásában. A humorális immunitás szerepe nem világos. Bizonyos speciesek és szerotí-

pusok túlsúlya a humán fertőzésekben virulenciafaktorok jelenlétére mutat. Virulenciafaktoroknak számítanak a különböző proteázok, különösen egy 38 kDa nagyságú cink-metalloenzim, amely kazeolitikus, kollagenolitikus és citotoxikus hatású. Ezenkívül molekuláris genetikai módszerekkel karakterizálták egy 24 kDa nagyságú antigén génjét, amelynek a mutációja révén az infektivitásért felelős gén (*mip* = macrophage infectivity potentiator) expressziója csökken (11, 39). Bár a *Legionella* speciesek súlyos betegséget okozhatnak feltehetően egészséges egyénekben is, súlyos fertőzés és halálozás leggyakrabban csökkent védekező készségű betegekben fordul elő (49).

Jól dokumentált kockázati tényezők a cigarettázás és a krónikus obstruktív jellegű tüdőbetegség, a krónikus cardiovascularis betegség, a veseelégtelenség és valamilyen betegség, vagy terápiás beavatkozás okozta immunszuppresszió. Különösen gyakori kockázati tényező a szervátültetés, illetve annak terápiája magas dózisú szteroidokkal. Újabban a HIV-fertőzés addicionális kockázati faktor jellegét ismerték fel (5, 26). A neutropenia következetesen hiányzik a kiemelkedő kockázati tényezők listájáról.

Klinikai jelentőség

A fertőzés súlyossága függ a kapott dózistól, a *Legionella* speciestől, illetve szerológiai csoportjától és a szubtípusától. *Winn* szerint (49) mind a nosocomialis, mind pedig a közösségben akvirált és kórházi kezelést igénylő pneumoniák 1–4%-át a legionellák okozzák. *Armstrong* szerint (1) viszont a nosocomialisan akvirált pneumoniáknak akár 30%-a is *Legionella* eredetű lehet. *Putzker* szerint (39) a súlyos pneumoniák betegségcsoportján belül a pneumococcusok után a *Legionella* a legfontosabb etiológiai ágens 5–35%-os aránnyal (a földrajzi régiótól és az alkalmazott diagnosztikai módszerektől függően). A közösségi pneumoniák okaként általánosságban nem a legionellák, hanem a *H. influenzae, M. catarrhalis* stb. állnak a második helyen. Egy újabb tanulmányra alapozott extrapoláció szerint a közösségben szerzett szórványos *Legionella*-pneumoniák száma az USA-ban évenként 17–23 ezerre becsülhető (49). A *Legionella*-fertőzések esetén azonban félrevezetők lehetnek az országos szintű extrapolációk a helyi mikrokörnyezet meghatározó jelentősége miatt. Még annak a kimutatása, hogy *Legionella* speciesek szennyezik a természetes vagy ivóvízrendszereket, sem jelzi előre, hogy a következőkben emberi betegségek fordulnak majd elő (49). Több hazai, *Legionella* okozta sporadikus és járványos esetet is közöltek (7, 19, 32, 36, 44).

Noha folyamatosan növekszik a speciesek száma a *Legionella* genuson belül, az emberi fertőzések nagy többségét a *L. pneumophila* (különösen az 1-es és a 6-os szerocsoport) vagy a *L. micdadei* okozza (41). A legtöbb klinikai jellegű információ ezért az ezzel a két speciesszel szerzett tapasztalatból ered.

Nagyon valószínű azonban, hogy bármelyik species képes súlyos emberi betegséget okozni, különösen ha a beteg eléggé immunszupprimált. Amint az a beszámolókból megítélhető, a más *Legionella* speciesek által okozott fertőzések epidemiológiája, klinikai megjelenése és patológiája hasonló ahhoz, amit a *L. pneumophila* és a *L. micdadei* okoz. A felismert pneumonia-esetek száma viszonylag csekély, de sok szubklinikai fertőzésre lehet következtetni a *Legionella* speciesekkel szembeni ellenanyagok világszerte gyakori előfordulásából (elérheti a 30%-ot, általában 5–10%) (34, 49). Noha egyes tanulmányokban bizonyos, nagyobb kockázatú csoportoknál magasabb titerek előfordulását mutatták ki, a foglalkozással vagy piheneséssel kapcsolatos expozíciókkal nincsenek következetes korrelációk. Bár a legtöbb szubklinikai jellegű fertőzés egészséges egyénekben fordul elő, a jelenséget transzplantált betegekben is leírták (21, 49).

A Pontiac-láz esetén a fertőzésnek kitettek között igen magas (> 95%) a megfertőzöttek aránya. Az első előfordulás okozója 1-es szerocsoportú *L. pneumophila* volt (16). Ezt követően bizonyos eseteket a *L. feeleii*nek, a *L. anisa*nak és a *L. micdadei*nek tulajdonítottak. Pontiac-láz nosocomialis előfordulását még nem írták le. Ugyanazon környezeti forrással történt expozíció után a betegek akár pneumoniát, akár nem pneumoniás jellegű Pontiac-láz-szerű betegséget kaphatnak (15).

A pneumonia a *Legionella*-fertőzés leggyakoribb megnyilvánulási formája. A kezdet rendszerint hirtelen, és magas lázzal, rossz közérzettel, izomfájdalommal, fejfájással, valamint eredménytelen köhögéssel jár. Ha köpet képződik, az gyakran tartalmaz valamennyi polymorphonuclearis neutrophilt, de a *Legionella* specieseknek megfelelő morfológiájú baktériumokat Gram-festéssel sokszor nem lehet kimutatni. Az emberi tüdőben a gyulladásos válasz macrophagokból, polymorphonuclearis neutrophilekből, vagy leggyakrabban ennek a két sejttípusnak a keverékéből áll. A terméketlen köhögés atípusos *Legionella*-pneumoniára utal, amit különösen a *Mycoplasma pneumoniae* és a *Chlamydia pneumoniae*-fertőzésektől kell elkülöníteni. A tüdőinfiltráció rohamos előrehaladása, más lebenyekre és az ellenkező oldali tüdőre történő átterjedése egyéb Gram-negatív bacilusokkal történt fertőzésre utal, különösen, ha tenyésztéssel kimutatható enterális bacilusok szennyezik a köpetmintát. Ha a pneumonia nem reagál a széles spektrumú cephalosporinokra és aminoglikozidokra, *Legionella*ra is gondolnunk kell a súlyos pneumonia differenciáldiagnózisánál, beleértve a nosocomialis eredetű fertőzést is. Tályogokat gyakran mutatnak ki patológiai módszerekkel a fatális kimenetelű esetekben, de radiológiai módszerekkel csak ritkán ismerik fel (49).

Súlyos *Legionella*-pneumoniában gyakran előfordul a baktériumok szóródása a véráramon keresztül, így áttétes jellegű fertőzés alakulhat ki. Empyemát, pericarditist, myocarditist, endocarditist, pancreatitist, pyelonephritist, peritonitist, cellulitist, májtályogot, a gastrointestinalis traktus tályogjait és műerek fertőzéseit is leírták. Nem fertőzéses jellegű komplikációk, úgymint bőrkiütések, encephalitis, arthritis, akut veseelégtelenség és myoglobinuria is társulhatnak a *Legionella*-fertőzéshez. Noha a legtöbb extrapulmonalis károsodás a pneumoniával egyidőben vagy röviddel utána fejlődik ki, alkalmi fertőzéseket nyilvánvaló tüdőfertőzés nélkül is leírtak már (28). A legdrámaibb egy sternum-seb fertőzési járvány kitörése volt: ezt arra vezették vissza, hogy a baktériumok közvetlenül jutottak be a sebekbe, fürdés során (27).

A Pontiac-lázra jellemző a rövid inkubációs periódus (néhány órától néhány napig), az önkorlátozó betegség és a tüdőinfiltráció hiánya a mellkasröntgenen. A jellegzetes tünetek közé tartozik a láz, a rossz közérzet, izomfájdalom, köhögés, azaz a nem specifikus, influenza-szerű tünetegyüttes.

Laboratóriumi diagnózis

A minták gyűjtése

Ha lokalizált betegségről van szó, a mintákat a fertőzés helyéről kell nyerni. Az alsó légúti traktus szekrétumait a szokásos módszerekkel kell gyűjteni és amint lehet, a laboratóriumba kell jut-

tatni. A légutakban található nagyfokú sejtes exsudatum nehezen alakul át kiköhögött köpetté. Ezért a *Legionella* kimutatásra beküldött köpet ne az epithelialis sejtekre alapozott standard kimutatási eljáráson essen keresztül (20). Nincsenek adatok arra, hogy mi a köpetminták megfelelő száma vagy időzítése. Ha nagy a klinikai gyanú, több köpetmintát kell beküldeni, mert lehet, hogy csak kis számú organizmust tartalmaznak. A késve érkező mintákat nem kell eldobni, mert *Legionellát* már akkor is kimutattak, ha a mintát több napon keresztül szobahőmérsékleten tárolták. Ha vizeletben antigént akarunk kimutatni, toalettes vizeletet (tiszta körülmények között középsugaras mintát kell levenni) kérjünk.

Hemokultúrára a minta súlyosan megbetegedett, bizonyítottan pneumoniás, kórházi kezelés alatt álló betegtől származzon, mert a bakteriális szóródás a véráram útján a súlyosan beteg, gyakran terminális állapotban levő betegeknél gyakori (49). A pozitív tenyésztésnek differenciáldiagnosztikai jelentősége van. Mind aerob, mind anaerob palackokból izoláltak már *L. pneumophilat*, de csak α-ketoglutaráttal kiegészített, pufferolt faszénélesztőkivonat agar táptalajra (Buffered Charcoal Yeast Extract = BCYE-α) történt szubkultúrálás után. A laboratóriumot értesíteni kell arról, hogy *Legionella* speciesekre van gyanú, mert ilyenkor speciális eljárásra van szükség. Gyakran jelentős a késedelem, mert a légiós betegség diagnózisát csak jóval azután veszik fontolóra, hogy a rutin hemokultúrákat levették.

Ellenanyag-vizsgálatra olyan hamar kell savót gyűjteni, ahogyan csak lehetséges. Lábadozó-fázisból származó mintát is kell gyűjteni, legalább 6 héttel a fertőzés kezdete után.

Környezeti vízmintákat kell venni valamennyi lehetséges fertőző forrásból, tiszta, csavaros tetejű tartályokba. Az alacsony szintű *Legionella*-kolonizáció kimutatása céljából legalább 1 liter vizet kell gyűjteni. Az ivóvízrendszerek mintagyűjtésébe tartozzon bele a melegvíz-tartályok üledéke és a csapok, valamint a zuhanyfejek tamponos mintája. A tampont az ugyanazon szerelvényből származó 3–5 ml-nyi vízbe kell helyezni.

Vizsgálati anyagok és előkészítésük

A vizsgálati anyag a transzport táptalajban gyorsan szállított köpet, trachea- vagy bronchusváladék és pleurapunctatum lehet. Ezenkívül tályogtartalom, exsudatum, liquor vagy tüdőszövet is számba jöhet. A betegből származó anyagokat adott esetben homogenizáljuk. Hővel vagy savval történő előkezelés alkalmazható a kísérőflóra visszaszorítására (10). Ez fokozhatja a *Legionella* speciesek kinyerésének esélyét a klinikai mintákból. Az előkezelés elsősorban azoknál a betegeknél ajánlatos, akik nosocomialis baktériumokkal (például *Pseudomonas* speciesekkel) fertőződtek. Ezek ugyanis rezisztensek a szelektív táptalajba elegyített antibiotikumokkal szemben.

A vízminták előkezelése elengedhetetlen ahhoz, hogy a különböző környezeti mikroorganizmusok keverékéből legionellákat nyerhessünk ki. A minta megsavanyítása, amit neutralizálás követ, hasznos a környezetből származó minták esetében. Az ivóvízmintákat be kell koncentrálni. A vizes mintákat 500–1000-szeresre bekoncentráljuk 0,22 μm-es pórusméretű membránon át történő szűréssel (8). Koncentrálás után az üledéket újra szuszpendáljuk, vagy a szűrőket vortexeljük az eredeti víz 5–20 ml-ében. A tamponos mintákat a vizes szuszpendáló tápfolyadékba nyomkodjuk a leoltás előtt.

A *Legionella* speciesek és a szabadon élő amőbák közötti kapcsolatot kihasználják a diagnózis céljára mind az emberi fertőzések, mind a környezeti kolonizáció esetében. *Legionella*-szerű baktériumokat köpetmintákból, másrészt *L. micdadeit* vízmintákból egyesek csak akkor tudtak izolálni, ha előbb a mintákat amőbákkal inkubálták (12). Ezek a dúsítási technikák különösen a specializált referencialaboratóriumok számára hasznosak (49).

Laboratóriumi módszerek

Immunfluoreszcencia. Monoklonális ellenanyagok sorozatával a szubtípusokat azonosítani lehet, mégpedig például direkt immunfluoreszcenciával (DFA), immunperoxidáz festéssel, vagy „dot blot"-tal (elve az ELISA módszerével rokon). A direkt immunfluoreszcencia csak akkor válik be a köpet, a friss szöveti minta és a punctatum vizsgálatára, ha a csíraszám a 10^4 CFU/ml-t (telepképző egység/ml-t) meghaladja. Az értékelést az erős, nem specifikus fluoreszcencia jócskán megnehezítheti. A *L. pneumophila* 1 szerológiai csoportra vonatkoztatva a légúti szekrétumok direkt immunfluoreszcenciájának szenzitivitását 25–70%-osnak találták (49). Az eljárás specificitása nagyobb mint 95%. A fertőzött anyagban a legionellák mint rövid, sőt coccoid pálcikák láthatók, míg tenyészetben inkább hosszúkás, alkalmasint filamentózus formákat képeznek *(1. ábra).* Több mint négy vaskos pálcikát megtalálva, amelyek zöld széli fluoreszcenciát mutatnak, a vizsgálati mintát pozitívnak minősítjük. Ál-pozitív eredmények előfordulnak egyrészt más baktériumokkal (például *Bordetella, Francisella*) való keresztreakciók miatt (49), másrészt a környezetből származó *Legionella* speciesekkel való kontaminációi miatt.

Antigénmeghatározás. A legionellosis lefolyása során a vizeletben megjelenik a kórokozónak még nem pontosan jellemzett antigénje (42). A *L. pneumophila* szerocsoport antigén kimutatását vizeletből és más testfolyadékból radioimmunesszével, ELISA-val, immunkromatográfiás membránvizsgálattal vagy latex agglutinációval (39) sikeresen alkalmazták a *Legionella*-fertőzések gyors diagnosztizálására. E vizsgálatokhoz vannak a kereskedelemben is hozzáférhető anyagok és módszerek (RIA, ELISA [például „Binax *Legionella* urinary antigen", Binax Inc., Portland, USA], ill. immunkromatográfiás membránteszt [például „Binax Now *Legionella* Urinary Antigen Test", Binax Inc., Portland, USA]) (24, 37). A szenzitivitás 80%-ig, a specificitás kb. 99%-os értékig terjed. A különböző *L. pneumophila* szerocsoportok vizelet-antigénjei között keresztreaktivitást mutattak ki. Az antigén hónapokon keresztül kiválasztódhat; ezért a pozitív vizeletvizsgálat nem jelzi biztosan az akut fertőzést (49).

Molekuláris biológiai eljárások. A génpróbák a hibridizálás alapján működnek. Experimentálisan számos próbát állítottak elő, például a hősokk-protein génjéhez, a *mip* génhez, a *rec*A génhez vagy egy proteáz génhez. Jelenleg egy olyan próbát alkalmaznak, amelynek célszekvenciája az 1-es szerocsoportú *L. pneumophila* törzs rRNS-e. Mivel a kiválasztott célszekvencia az eddig ismert minden *Legionella* speciesben is megtalálható, úgy vélik, hogy ez minden *Legionella* speciest meg tud határozni és amellett nincs keresztreaktivitása a *Legionella* specieseken kívüli más baktériumokkal. Specificitását 60–100% közöttinek vélik, a légzőtraktusból származó vizsgálati anyagokra vonatkozó szenzitivitása azonban maximálisan 74% (2, 39).

A PCR-t *L. pneumophila* species-specifikus kimutatására először vízmintákban alkalmazták. A *mip* gén egyik szekvenciájának felhasználásával mostanáig már ennek a speciesnek 1–14 ismert szerológiai csoportját meghatározták. Leírták a PCR alkalmazását emberi vizsgálati anyagokra is (4, 22, 25, 29). Kifejlesztettek olyan primert (49), amely egy 108 bázispár nagyságú fragmentet amplifikál az 5S-rRNS génből. Ezzel vizeletből specifikus *Legionella*-kimutatást lehet végezni. *Jonas és mtsai* (23) leírtak egy PCR-t a 16S-rRNS génnel, amely a bronchoalveolaris mosófolyadék targetjeként szolgál.

Az „arbitrarily-primed-PCR" módszerben egy különálló rövid primer tetszés szerinti nukleotid-sorrendet használ fel, amely a különféle *Legionella* törzsek DNS-én sok különböző kötőhelyet ismer fel és így differenciálható amplikonmintát készít (39). A betegből és környezetéből származó *L. pneumophila* törzsek összehasonlítására használjuk. Az összehasonlításkor nagyon körültekintően kell eljárni, mert az „arbitrarily-primed" amplikonprofil nemcsak a különböző típusoknál, de némileg még ugyanazon szerotípuson belül is különbözhet.

Az amplifikációs módszerek szenzitivitása egyenlő a tenyésztési technikával, vagy felül is múlja azt, de kevés még velük a klinikai tapasztalat.

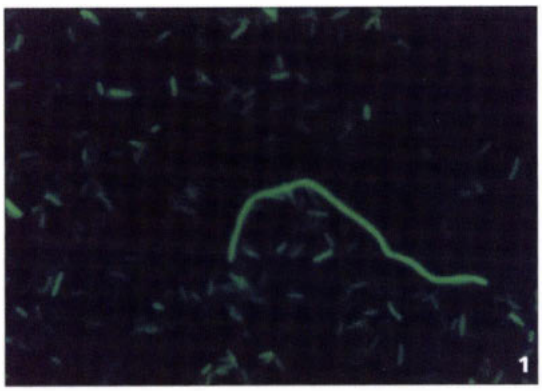
Szerológia. Többféle módszerrel történhet az ellenanyag-meghatározás a szérumból. Értékes és egyszerű a kezelése a mikroagglutinációs tesztnek (MAT), amit tárgylemezen hő- vagy formaldehid-inaktivált *Legionella*-szuszpenzióval, mint antigénnel végezhetünk (39). Az 1:20–1:40 titer csak a gyanút kelti fel és új vérmintával a vizsgálatot meg kell ismételni. A titerek 1:80-tól pozitívnak tekintendők. Az indirekt immunfluoreszcenciás teszteknél (IIFT) (17) antigénként az ATCC-standard törzsekből választanak különböző *Legionella*-szuszpenziókat, amelyek formaldehides inaktiválás után specifikus eredményeket adnak. ≥ 1:256 titer emelkedettként értékelendő és friss vagy rekonvaleszcens fertőzés jeleként kell kezelni. Ha olyan szérumpár-

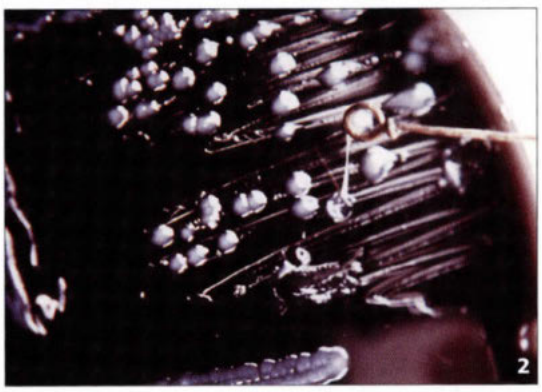
minta áll rendelkezésünkre, amelyben 4-szeres titeremelkedést észleltünk, ezt szignifikánsnak kell tekintenünk és akut, illetve konvaleszcens fázis jeleként kell felfognunk. Az egyes antigéneknél gyakran keresztreakciók mutathatók ki. Más Gram-negatív baktériumok is okozhatnak nem specifikus IIFT keresztreakciót. Western immunoblottal konfirmálhatjuk az ilyen eseteket, bár ennél is írtak már le keresztreakciót (40). Az IgG, IgM és IgA szimultán emelkedik. Az IgM csökkenése annak a jele, hogy a kórokozóval a kontaktus már hosszabb ideje fennáll. Késleltetett ellenanyagképzés is előfordulhat, úgyhogy egy kezdeti negatív titer nem zárja ki biztosan a fertőzést. A betegek mintegy 30%-ánál 4 héttel a fertőzés után sem találunk emelkedett immunglobulin-szintet. Egyedül csak a *L. pneumophila*-1-es szerocsoportjával szembeni ellenanyagok által létrehozott IIFT-t tekinthetjük standardizáltnak. Az ELISA-tesztek automatizálhatók és így nagyobb számú antigénnel hosszabb vizsgálati szériák végezhetők (38). Itt főleg teljes sejtextraktumok szolgálnak antigén gyanánt. Mind ez ideig azonban nincs olyan meghatározott antigén- vagy antigénkeverék-készítmény, amivel összehozva valamennyi *Legionella* faj és szérumcsoport elleni ellenanyagok meghatározhatók lennének (39).

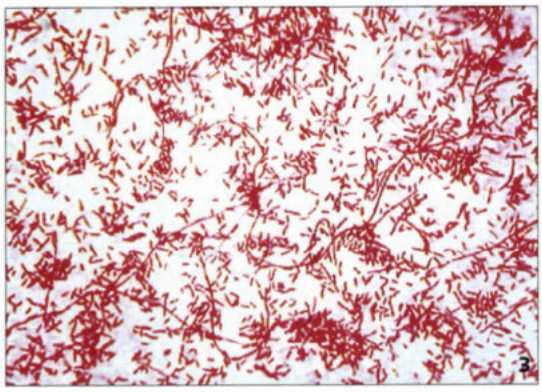
Tenyésztés. A tenyésztés érzékenysége egyenrangú más módszerekével és a specificitása 100%-os; ez jelentős előny akkor, amikor alacsony a betegség prevalenciája a vizsgálatra kerülő populációban. A legtöbb izolátum 72 órán belül kitenyészthető, s ez klinikailag még alkalmas időszakasz a terápia és a klinikai válasz meghatározására. A tenyésztés korlátai elsődlegesen abból adódnak, hogy a legionellák speciális táptalajt és hosszú inkubálási időt igényelnek. Ráadásul gyakran felülfertőződnek más mikroorganizmusokkal, amelyek aztán gátolják a legionellák kitenyésztését. Némely esetben élő, de nem tenyészthető legionellákat tartalmazhat a mintánk.

A *Legionella* speciesek klinikai mintákból történő izolálására a szabvány a BCYE-α agar; ezt a táptalajt *Feeley* úttörő jellegű munkássága alapján fejlesztették ki (13). Élesztőkivonatot tartalmaz, a tápanyagok gazdag forrásaként; L-ciszteint, vasvegyületeket és α-ketoglutarátot adnak hozzá a növekedés fokozására. Aktivált faszén szolgál a mérgező vegyületek (például szuperoxidok) eltávolítására. A gátló anyagok hatásának csökkentésére alkalmazzák az élesztőkivonat-agar kimosását és albumin hozzáadását is. A BCYE-α agarhoz hozzáadott ACES-puffer (N-[2-acetamid]-2-aminoetánszulfonsav) optimális pH-t biztosít a *Legionella* növekedéséhez, anélkül, hogy gátló hatást fejtene ki. Noha a BCYE-α agar a szabvány, a csokoládé-agaron is izoláltak már *L. pneumophilát*. Amikor nem steril helyről származó mintát tenyésztenek, szelektív táptalajt vagy eljárásokat kell alkalmazni más baktériumok gátlására. A leggyakrabban használt szelektív táptalaj olyan BCYE-α agarból áll, amelyet polymyxin B-vel, anisomycinnel és/vagy cefamandollal vagy vancomycinnel egészítenek ki (39, 49). Lényeges, hogy egy gátló anyagot nem tartalmazó táptalajra is történjék leoltás, mert egyes *Legionella* törzseket, főleg a *L. pneumophilától* eltérő specieseket gátolnak az antibiotikumok. H a BCYE-α alaptáptalajhoz brómtimol kéket és brómkrezol bíbort adunk bizonyos *Legionella* speciesek elkülönítő színezése céljából, akkor az agar módosított Wadowsky-Yee táptalajjá (MWY) válik (8, 49).

Izolálás céljára az inokulumot szélesszük a lemezekre, legalább 5 napig inkubáljuk nedves atmoszférában és naponta vizsgáljuk meg a növekedést. 2–5% CO_2 stimulálhatja bizonyos törzsek növekedését, de magasabb CO_2-koncentrációk gátló hatá-



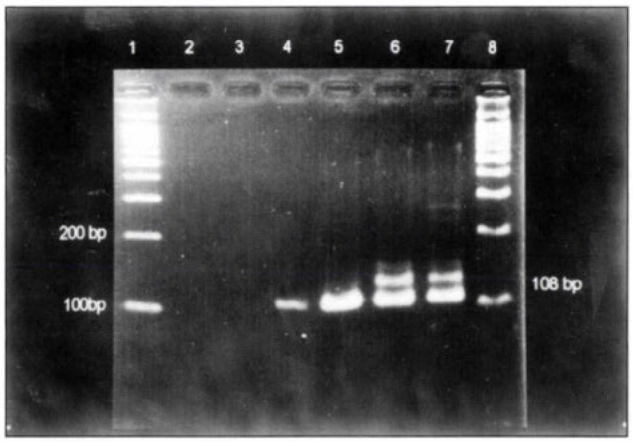




1. ábra: *Legionella pneumophila* Philadelphia (ATCC 33152) tenyészet vizsgálata monoklonális ellenanyagokkal, direkt immunfluoreszcencia („Monofluo® kit *Legionella pneumophila*", Sanofi Diagnostics Pasteur, France) segítségével (a *Legionella pneumophila* 1–14 kimutatására alkalmas)
Fluoreszcens mikroszkópia, 1000× objektív (Saját vizsgálat)

2. ábra: *Legionella pneumophila* 1 szerocsoport BCYE-α agaron
A kaccsal megpiszkált telep gyakran nyúlós konzisztenciájú (Saját vizsgálat)

3. ábra: *L. pneumophila* 1 szerocsoport
Gram-festés, 1000× objektív (Saját vizsgálat)



4. ábra: *Legionella* kimutatása PCR 5S RNS primerrel
1. és 8. oszlop: molekulasúly-marker (100 bp DNS létra), 2. oszlop: desztillált víz (negatív kontroll), 3. oszlop: intracelluláris baktériumot hordozó *Acanthamoeba* törzs (AC 26), 4. oszlop: klímaberendezésből származó vízminta, 5. oszlop: extrahált *Legionella* DNS (pozitív kontroll), 6. oszlop: *Legionella* ATCC törzs (951124), 7. oszlop: GeneClean-nel kezelt *Legionella* ATCC törzs (951124) (Saját vizsgálat)

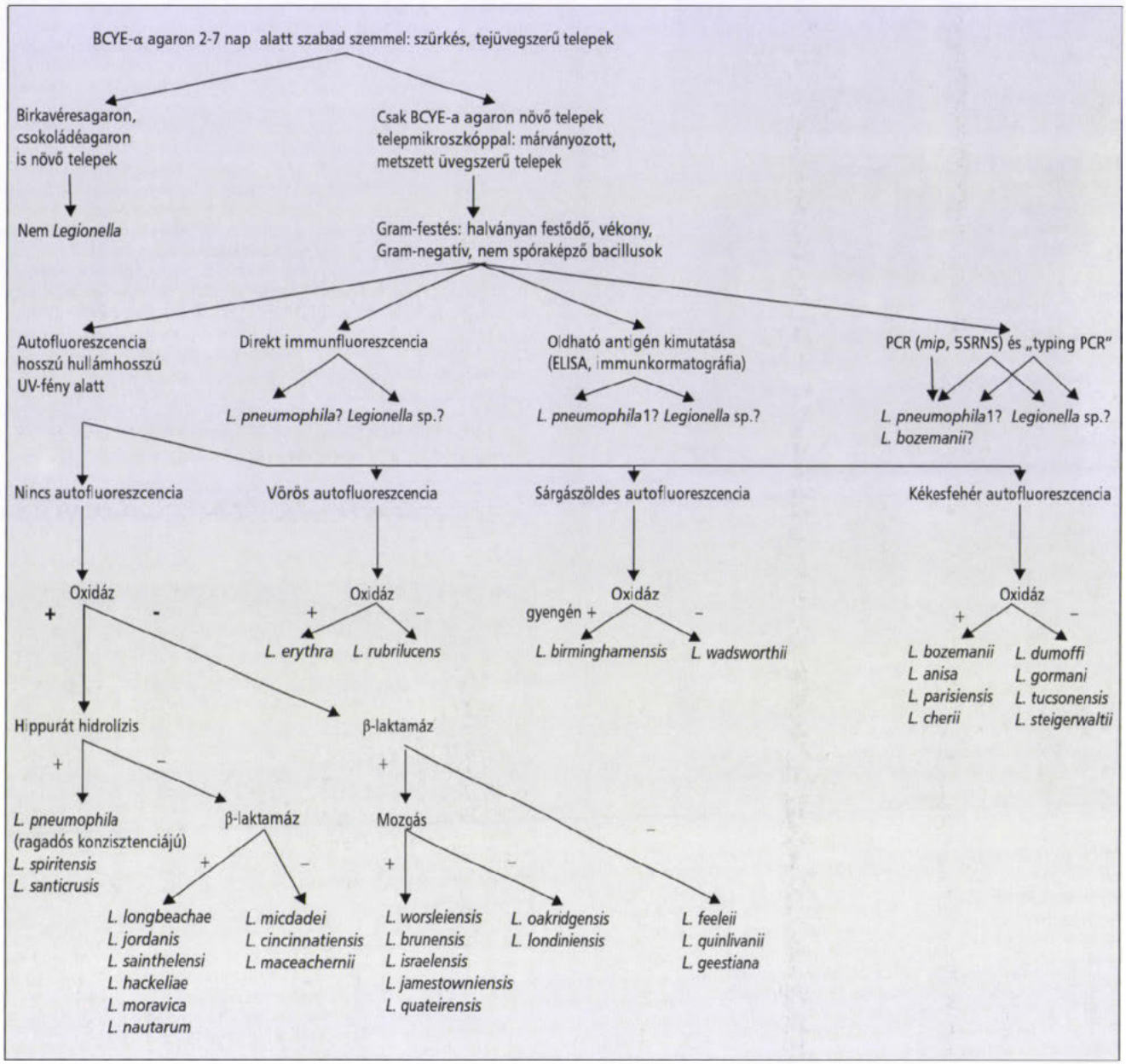
súak lehetnek. Fiatal telepeket már 12–24 órával a leoltás után fel lehet fedezni telepmikroszkóppal (49).

A baktérium azonosítása. 2–7 nap alatt nőnek ki az 1–2 mm átmérőjű, szürkésfehér, tejüvegszerű telepek. Bár a telepek kerekek és teljesek, a fény játéka a felszínükön szabálytalanság vagy komplex belső szerkezet látszatát kelti. Ha telepmikroszkópon át szemléljük, a telepeknek „márványos" felszíne, irizáló vörös-kék-zöld fénye és „metszett üveg"-szerű képe van. Ahogy a telep tovább növekszik, a színjátszás szabad szemmel is észrevehetővé válik. Egy másik nyomravezető a *L. pneumophila* telepek ragadós konzisztenciája, ami gyakran észlelhető, ha oltókaccsal megpiszkáljuk őket *(2. ábra)*.

BCYE-α vagy szelektív BCYE-α agaron lévő telepeket szemeljünk ki Gram-festésre, akkor, ha ezek nem nőnek más dúsított táptalajon, mint például birkavéres agaron vagy csokoládé agaron, vagy ha jellegzetes a makroszkópos képük *(3. ábra)*. A *Legionella* genus vékony, halványan festődő, Gram-negatív, nem spóraképző bacilusokból áll *(4. ábra)*, amelyek általában 0,3–0,9 μm × 1,5–5,0 μm méretűek klinikai mintákban, de amelyek fonalasakká válhatnak tenyészetben *(1. ábra)*. A *Legionella* specieseken kívüli más baktériumok, köztük termofil spóraképző bacilusok, a *Francisella tularensis* és a *Bordetella pertussis* is L-cisztein-dependens növekedésűek és faszénfüggőek. *Bordetella* és *Francisella* esetén a problémát a Gram-festés hasonló morfológiája és bizonyos *Legionella* antiszérumokkal való keresztreakció (49) is komplikálja. A telep morfológiájának gondos elemzése segítheti a korrekt azonosítást, amelyet szerológiai vagy genetikai elemzéssel meg lehet erősíteni.

A *Legionella* speciesek aerobok (2–5% CO_2 némelyek növekedését stimulálja), nem cukorbontók és biokémiailag viszonylag közömbösek. A legtöbb species gyengén oxidáz- és katalázpozitív, zselatináz-pozitív, valamint egy vagy több poláris vagy szubpoláris flagelluma segítségével motilis. A flagellumok expresszió azonban nem következetes és hőmérsékletfüggő lehet. A hippurát hidrolízis teszt hasznos a legközönségesebb patogén speciesnek, a *L. pneumophila*nak biokémiai megerősítésére (18); de a teszt diagnosztikai használhatóságát csökkenti az újabban izolált speciesek változékonysága (49). Az említett reakciók, ha megfontolással és óvatossággal használjuk, megerősítő információkat szolgáltathatnak az azonosításnál. A telepek hosszú hullámhosszú UV-fény (366 nm, Wood lámpa) alatt megfigyelhető autofluoreszcenciája is elkülönít bizonyos *Legionella* specieseket *(5. ábra)*.

A *Legionella* speciesek zsírsav-összetételét, izoprenoid-kinon-tartalmát, szénhidrát-karakterizálását és peptidanalízisét



5. ábra: Eljárásunk a legionellák azonosítására

is fel lehet használni az egyes izolátumok azonosítására és a rokon speciesek csoportosítására, ha ezek a módszerek a laboratórium rendelkezésére állnak (49).

A species és szerocsoport immunológiailag meghatározható DFA-val, vagy tárgylemez-agglutinációval. A gyakori keresztreakciók következtében azonban még a különböző monovalens ellenanyagok alkalmazásával sem lehet mindig egyértelmű választ kapni.

Saját módszereink, eredményeink és tapasztalataink a legionellák kimutatásában

Laboratóriumunkban többféle kimutatási módszer együttes alkalmazásával állítjuk fel a laboratóriumi diagnózist *(5. ábra)*. Nem ismerünk ugyanis egyetlen olyan módszert sem, amelynek specificitása is, szenzitivitása is olyan magas fokú lenne, hogy egymagában megbízhatóan indikálná a *Legionella*-fertőzést, különös tekintettel a fertőzés dinamikájára.

A legionellák tenyésztése és azonosítása

A minták előkészítése során a betegből származó anyagokat szükség szerint (például biopsziás minta esetén) homogenizáljuk. A köpetet 2 percre 60 °C-ra melegítjük. A vizes mintákat membránszűréssel (Millipore S. A., France, GSWPO 4700) 500-szorosra bekoncentráljuk. A membránt 5 ml eredeti vizet tartalmazó steril csőben vortexeljük. Ezeknek, valamint az eredeti vízmintáknak 500–500 µl-nyi mennyiségével *Legionella*-szelektív agart (*Legionella* BCYE Growth Supplement, Oxoid, *Legionella* MWY Selective Supplement, Oxoid) és birkavéres agart fedünk. Tíz µl-es kalibrált kaccsal szélesztést is végzünk. A minták *Legionella*-tartalmának (cfu/l) mennyiségi becsléséhez vagy a BCYE-α-ra történt fedést, vagy a kalibrált oltókaccsal végzett szélesztést, vagy mindkét leoltási módszert együttesen használjuk. A Petri-csészéket nylon zacskóba rakva 35–37 °C-on 2 hétig inkubáljuk. A telepek növekedését naponta ellenőrizzük. A kioltás után a csőben maradt maradék vízmintát 2–3 percig 60 °C-on tartjuk a kísérőflóra visszaszorítására. A hőkezelt mintával is *Legionella*-szelektív agart és birkavéres agart fedünk és kaccsal szélesztést is végzünk.

A BCYE-α vagy szelektív BCYE-α agaron (MWY) lévő, 2–7 nap alatt kinövő, 1–2 mm átmérőjű telepeket szemelünk ki Gram-festésre akkor, ha ezek nem nőnek más dúsított táptalajon, mint például birkavéres agaron vagy csokoládé agaron, vagy ha jellegzetes a makroszkópos képük *(2. ábra)*. Mikroszkópos vizsgálattal eléggé jellegzetes a *Legionella* genus tagjainak képe: vékony, halványan festődő, Gram-negatív, nem spóraképző bacilusok, amelyek általában 0,3–0,9 µm × 1,5–5,0 µm méretűek a klinikai mintákban, de amelyek fonalasakká válhatnak tenyészetben *(1. és 3. ábra)*. Az autofluoreszcenciát hosszú hullámhosszú (366 nm) UV-fény alatt ellenőrizzük. A *Legionella*-gyanús telepekből biokémiai próbákat végzünk *(5. ábra)*. A *L. pneumophila* kimutatásához a telepeket (de adott esetben az eredeti vizsgálati mintákat is) monoklonális ellenanyaggal, direkt immunfluoreszcencia segítségével („Monofluo® kit *Legionella pneumophila*", Sanofi Diagnostics Pasteur, France, a *Legionella pneumophila* 1–14 kimutatására alkalmas) is megvizsgáljuk *(1. ábra)*.

Antigénkimutatás

A *L. pneumophila*-fertőzés kimutatására használjuk a vizeletantigén (antigénuria)-meghatározást ELISA-módszerrel, de immunkromatográfiás membránvizsgálattal (ICT) is végzünk antigénkimutatást. Mindkét módszer csak a *L. pneumophila*-1 kimutatására alkalmas (31). A „Binax Now *Legionella* Urinary Antigen Test"-et a vizeletminta vizsgálatán kívül a *L. pneumophila* 1 szerocsoporthoz tartozó telepek elkülönítésére is használjuk. Ehhez a következő eljárást vezettük be: a telepeket foszfátpufferben, vagy fiziológiás sóoldatban elszuszpendáljuk. Megfagyasztjuk (-70 °C/5 perc), majd szobahőn felolvasztjuk s ezt háromszor megismételjük. Ezután melegítjük (97 °C/10–15 perc), centrifugáljuk, majd autoklávozzuk (100 °C/121 atm/1 óra). Ezt követően 4 °C-on tartjuk 10 napig, végül lecentrifugáljuk (1200 g/10 perc). A felülúszót használjuk antigénként a „Binax *Legionella* Urinary Antigen Test" valamelyikével, vagy mindkettővel (ELISA, ICT) vizsgálva. Eljárásunk hátránya a hosszú inkubációs idő. (Tapasztalatunk szerint olykor már 2–3 nap után is kimutatható az oldott antigén.) (47)

Szerológia

Laboratóriumunkban a szerológia esszenciális alkatrésze a legionellosis diagnosztikájának. Főképpen differenciáldiagnosztikai szempontból – elkülönítés az atípusos pneumoniák más kórokozói (mycoplasmák, chlamydiák és különböző vírusok) által okozott fertőzésektől – tartjuk fontosnak. Egyetlen emelkedett vagy (páros savó vizsgálata esetén) a szokottnál magasabb, de emelkedő tendenciát nem mutató ellenanyagszintnek nincsen diagnosztikus értéke, mivel az ellenanyag éveken át perzisztálhat (a lakosság 20%-ánál emelkedett ellenanyagszint várható). Az ellenanyag-meghatározást ELISA-módszerrel végezzük (*Legionella pneumophila* Serogroups 1-6 IgG+IgM, Vircell, S. L., Spain) (47).

Molekuláris biológiai módszereink és eredményeink

1998 óta két PCR-módszert vezettünk be a *Legionella* speciesek kimutatására.

Az egyiknél az általunk választott primer-pár (*Lpn*A szensz primer: 5'-GGCGACTATAGCGATTTGGAA-3'; *Lpn*B antiszensz primer: 5'GCGATGACCTACTTTCGCATGA-3') azonos az EnviroAmp *Legionella* kitben használt egyik primer párral (Perkin–Elmer, Norwalk, CT, USA). Célszekvenciája az 1-es szerocsoportú *L. pneumophila* törzs 5S rRNS-ét kódoló génnek egy 108 bp hosszú szekvenciája *(4. ábra)*. Ez minden *Legionella* törzsben megvan. Vele tehát minden *Legionella* speciest ki lehet mutatni és amellett nincs keresztreaktivitása más baktériumokkal. Így alkalmasnak tűnik a legionellák kimutatására vizes mintákból éppúgy, mint a kitenyésztett baktériumból (29, 39, 47, 48).

Másik PCR-unkat (ún. nested-rendszerben) a *L. pneumophila* specifikus kimutatására terveztük meg. Célszekvenciájaként a *mip* (macrophage infectivity potentiator) gént választottuk. A *mip* gén a *L. pneumophilán* kívül más *Legionella* speciesnél is megtalálható ugyan, de szekvenciáinak egy része a *L. pneumophila*ra specifikus (4, 22, 48). A külső primer párunk a *L. pneumophila* mindegyik szerocsoportjára specifikus, ezenkívül azonban csak a *L. bozemaniiv*al ad nagyon gyenge keresztreakciót (4, 29, 47). A külső primerekkel kapott 649 bp nagyságú és a belső primerekkel kapott 403 bp nagyságú amplikont agarózgél-elektroforézissel mutatjuk ki.

Az 5S rRNS PCR szenzitivitásának megállapítására a *L. pneumophila* (ATCC 33152) kontrolltörzsünk friss tenyészetéből 10^7–0,5 × 10^1/ml koncentrációjú sorozatot készítettünk. Amplifikálás után elektroforetizáltuk, majd UV-transzilluminátorral láthatóvá tettük a DNS-fragmenteket. A molekulasúly-marker legalsó, 100 bp-nak megfelelő csíkjánál valamivel feljebb láthatók voltak a 108 bp nagyságú specifikus fragmentek. Még a két leghígabb szuszpenzióval is jól látható csíkot kaptunk, vagyis a *Legionella* genus-specifikus PCR-ünk érzékenységét ≤ 5–10 *Legionella* spp. baktérium/ml-nek találtuk (47, 48).

Ezekkel a PCR-módszerekkel egy klímaberendezésből (Tokió, Japán) származó vízmintát, egy minőségi körvizsgálat alkalmából érkezett 6 vízmintát (PHLS External Quality Assessment for *Legionella* Isolation from Water, Water and

Environmental Microbiology Research Unit, University Hospital, Queens Medical Centre, Nottingham), a szegedi klinikákról nyert 39 vezetékes csapvizet, 2 párásító és 1 lélegeztető berendezésből származó vízmintát, további gépi lélegeztetett és atípusos pneumoniában szenvedő betegek bronchoalveolaris mosással (BAL) kapott mintáit (40 beteg 80 vizsgálati anyagát) vizsgáltuk meg. A környezeti minták közül a klímaberendezésből származó vízmintában *(4. ábra)* és a 6 körvizsgálatra érkezett minta közül 5-ben sikerült különböző *Legionella* speciesek jelenlétét kimutatni az 5S rRNS génre specifikus PCR-rel. Az 5 minta közül kettőből a *mip* génre specifikus PCR-rel nem nyertünk amplikont. E két minta tehát feltehetően nem *L. pneumophilat* tartalmazott. Ezt megerősítette az is, hogy autofluoreszkáltak. (A *L. pneumophila* nem autofluoreszkál.) A szegedi klinikákról származó hidegvíz-mintákból nem sikerült *Legionellát* kimutatni sem tenyésztéssel, sem PCR-módszerrel. BAL mintából egy esetben sikerült *Legionella* speciest kimutatni az 5S rRNS génre specifikus PCR-rel, a *mip* génre specifikus PCR-rel viszont nem. Feltehető tehát, hogy a BAL mintából izolált *Legionella* species nem *L. pneumophila* volt. Ismételt és más módszerekkel végzett vizsgálatokat (például antigénuria, ellenanyag-kimutatás) azonban nem tudtunk végezni, mivel a beteg időközben meghalt (47).

A *L. pneumophila* tipizáláshoz egy extraháló/amplifikáló/tipizáló, ún. „arbitrarily-primed-PCR"-t használunk (*Legionella pneumophila* Set, REAL, C. E. Durviz, S. L., Valencia, Spain).

A PCR és a tenyésztés eredményeinek összevetése

A PCR-módszereket mint gyors és érzékeny alternatív eszközt vezettük be a legionellák kimutatására klinikai mintákból, valamint a környezetből származó vízmintákból (48). Saját tapasztalataink alapján az a véleményünk alakult ki, hogy a PCR-módszerek közös, nagy előnye az, hogy velük egyetlen nap alatt eredményt kaphatunk, szemben a konvencionális tenyésztési eljárásokkal. Ez lehetővé teszi a célzott antimikrobiális terápia gyors megindítását. Klinikai minták esetén legionellákat tudtunk kimutatni PCR-rel olyan mintákban is, amelyekben tenyésztéskor a társuló (kontaminálló) baktériumok túlnőtték a legionellákat (35, 47). Mégis, a PCR-módszer bevezetése nem jelentheti a konvencionális tenyésztési módszerek mellőzését. Először is a konvencionális tenyésztési módszerekkel szemben, a PCR érzékenységét nehéz fokozni a minta mennyiségének megnövelése révén. (Ennek oka a PCR inhibitorok és a külső, idegen DNS jelenléte.) Másodszor, a módszer csak „jelenlét" vagy „hiány", illetve „pozitivitás" vagy „negativitás" kimutatására alkalmas és a legjobb esetben is legfeljebb szemikvantitatív eredményt ad. Ugyanazt a mintát tehát tenyésztési módszerrel is meg kell vizsgálnunk, hogy kvantitatív adatokat, továbbá járványtani tipizálásra alkalmas törzseket nyerhessünk.

A tenyésztési módszereknek is megvannak azonban a maguk korlátai: a legionellák növekedésükhöz különleges feltételeket és hosszú inkubációs periódust igényelnek; más mikroorganizmusok gyakran túlnövik őket és jelentősen gátolják a legionellák növekedését (48); bizonyos környezeti mintákban pedig élő, de nem tenyészthető legionellák vannak (35). A *Legionella*-tenyésztést és a PCR-t tehát feltétlenül egymást kiegészítő, de semmiképpen sem egymást helyettesítő kimutatási módszereknek tekintjük.

Köszönetnyilvánítás: Ez a közlemény a Népjóléti Minisztérium ETT 130/1997//T-10. sz. támogatásával, a Magyar–Japán Kormányközi Tudományos és Technológiai Együttműködés keretében az OMFB és külföldi szerződéses partnere, a Science and Technology Agency JAP-16/98. sz. támogatásával, valamint a Bio-Rad Képviselet (korábban Sanofi Diagnostics Pasteur) és a FEROL Bt. támogatásával született meg.

IRODALOM: 1. *Armstrong, D., Cohen, J. (szerk.):* Infectious Diseases. Vol. II. 8–20. 12, Mosby. 2000. – 2. *Bangsborg, J. M., Cianciott, N. P., Hindersson, P.:* Nucleotide sequence analysis of the *Legionella micdadei mip* gene, encoding a 30-kilodalton analog of the *Legionella pneumophila mip* protein. Infect. Immun., 1991, *59,* 3836–3840. – 3. *Benson, R. F., Fields, B. S.:* Classification of the genus *Legionella.* Semin. Resp. Inf., 1998, *13,* 90–99. – 4. *Bernander, S., Hanson, H. S., Johansson, B. és mtsa:* A nested polymerase chain reaction for detection of *Legionella pneumophila* in clinical specimens. Clin. Microbiol. Inf., 1997, *3,* 95–101. – 5. *Blatt, S. P., Dolan, M. J., Hendrix, C. W. és mtsa:* Legionnaires' disease in human immunodeficiency virus-infected patients: eight cases and review. Clin. Inf. Dis., 1994, *18,* 227–232. – 6. *Brenner, D. J., Steigerwalt, A. G., McDade, J. E.:* Classification of the Legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila,* genus novum, species nova, of the family Legionellaceae, familia nova. Ann. Int. Med., 1979, *90,* 656–658. – 7. *Budai J. ifj.:* Szokatlan megjelenésű legionellosis esetek. Inf. Klin. Mikrobiol., 2000, *7,* 26–27. – 8. *Centers for Disease Control and Prevention:* Procedures for the recovery of *Legionella* from the environment. U. S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Ga., 1992. – 9. *Edelstein, P. H.:* Legionnaires' disease. Clin. Inf. Dis., 1993, *16,* 741–747. – 10. *Edelstein, P. H., Snitzer, J. B., Bridge, J. A.:* Enhancement of recovery of *Legionella pneumophila* from contaminated respiratory tract specimens by heat. J. Clin. Microbiol., 1982, *16,* 1061–1065. – 11. *Engleberg, N. C., Carter, C., Weber, D. R. és mtsai:* DNA Sequence of *mip,* a *Legionella pneumophila* gene associated with macrophage infectivity. Inf. Immun., 1989, *57,* 1263–1270. – 12. *Fallon, R. J., Rowbotham, T. J.:* Microbiological investigations into an outbreak of Pontiac fever due to *Legionella micdadei* associated with use of a whirlpool. J. Clin. Pathol., 1990, *43,* 479–483. – 13. *Feeley, J. C., Gibson, R. J., Gorman, G. W. és mtsai:* Charcoal-yeast extract agar: Primary isolation medium for *Legionella pneumophila.* J. Clin. Microbiol., 1979, *10,* 437–441. – 14. *Fry, N. K., Warwick, S., Saunders, N. A. és mtsai:* The use of 16S ribosomal RNA analysis to investigate the phylogeny of the family *Legionellaceae.* J. Gen. Microbiol., 1991, *137,* 1215–1222. – 15. *Girod, J. C., Reichman, R. C., Winn, W. C. Jr. és mtsai:* Pneumonic and nonpneumonic forms of legionellosis. The result of a common-source exposure to *Legionella pneumophila.* Arch. Int. Med., 1982, *142,* 545–547. – 16. *Glick, T. H., Gregg, M. B., Berman, B. és mtsai:* Pontiac fever. An epidemic of unknown etiology in a health department. I. Clinical and epidemiologic aspects. Am. J. Epidemiol., 1978, *107,* 149–160. – 17. *Gray, J. J., Ward, K. N., Warren, R. E. és mtsa:* Serological cross-reactions between *Legionella pneumophila* and *Citrobacter freundii* in indirect immunoflurescence and rapid microagglutination tests. J. Clin. Microbiol., 1991, *29,* 200–201. – 18. *Hebert, G. A.:* Hippurate hydrolysis by *Legionella pneumophila.* J. Clin. Microbiol., 1981, *13,* 240–242. – 19. *Hutás I., Fodor T., Falus F. és mtsai:* Súlyos acut pneumoniás beteg savójában talált légiós-betegség ellenanyagtiter-emelkedés. Orv. Hetil., 1981, *122,* 501–503. – 20. *Ingram, J. G., Plouffe, J. F.:* Danger of sputum purulence screens in culture of *Legionella* species. J. Clin. Microbiol., 1994, *32,* 209–210. – 21. *Jacobs, F., Liesnard, C., Goldstein, J. P. és mtsai:* Asymptomatic *Legionella pneumophila* infections in heart transplant recipients. Transplantation, 1990, *50,* 174–175. – 22. *Jaulhac, B., Nowicki, M., Bornstein, N. és mtsai:* Detection of *Legionella* spp. in bronchoalveolar lavage fluids by DNA amplification. J. Clin. Microbiol., 1992, *30, 920–924.* – *23. Jonas, D., Rosenbaum, A., Weyrich, S. és mtsa:* Enzyme linked immunoassay for detection of PCR-amplified DNA of legionellae in bronchoalveolar fluid. J. Clin. Microbiol., 1995, *33,* 1247–1255. – 24. *Kazandjian, D., Chiew, R., Gilbert, G. L.:* Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. J. Clin. Microbiol., 1997, *35,* 954–956. – 25. *Kessler, H. H., Reinthaler, F. F., Pschaid, A. és mtsai:* Rapid detection of *Legionella* species in bronchoalveolar lavage fluids with the EnviroAmp *Legionella* PCR Amplification and Detection Kit. J. Clin. Microbiol., 1993, *31,* 3325–3328. – 26. *Lee, S. A., Selwyn, P. A.:* Cavitating lung mass due to *Legionella* infection in a patient with AIDS. Am. J. Med., 1998, *105,* 454–455. – 27. *Lowry, P. W., Blankenship, R. J., Gridley, W. és mtsai:* A cluster of *Legionella* sternal-wound infections due to postoperative topical exposure to contaminated tap water. N. Engl. J. Med.,

1991, *324,* 109–113. – 28. *Lowry, P. W., Tompkins, L. S.:* Nosocomial legionellosis: a review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. Am. J. Inf. Control, 1993, *21,* 21–27. – 29. *Mahbubani, M. H., Bej, A. K., Miller, R. D. és mtsai:* Detection of *Legionella* with polymerase chain reaction and gene probe methods. Mol. Cell. Prob., 1990, *4,* 175–187. – 30. *McDade, J. E., Brenner, D. J., Bozeman, F. M.:* Legionnaires' disease bacterium isolated in 1947. Ann. Int. Med., 1979, *90,* 659–661. – 31. *Moore, N., Molokova, E., Koulchin, V.:* Development of a rapid immunochromatographic (ICT) assay for the detection of *Legionella pneumophila* in urine. Binax, Inc., Portland, USA. 1998. – 32. *Nagy E.:* Baktériumok okozta atípusos pneumoniák és laboratóriumi diagnosztikájuk lehetőségei. Háziorv. Továbbképző Szemle, 1999, *4* (Suppl. 2), S42–S45. – 33. *Nahapetian, K., Challemel, O., Neurtin, D. és mtsai:* The intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* in protozoa from hospital plumbing systems. Res. Microbiol., 1991, *142,* 677–685. – 34. *Nichol, K. L., Parenti, C. M., Johnson, J. E.:* High prevalence of positive antibodies to legionella pneumophila among outpatients. Chest, 1991, *100,* 663–666. – 35. *Okpara, J., Maiwald, M., Borneff, M. és mtsai:* Evaluation of a new version of the EnviroAmp™ Legionella Kit for the detection of legionellae in water samples by the polymerase chain reaction. Zbl. Hyg., 1996, *198,* 502–513. – 36. *Petrovicz, E.:* Legionellosis. Orvostovábbképző Szemle, 1997. különszám, 16–19. – 37. *Plouffe, J. F., File, T. M. Jr., Breiman, R. F. és mtsai:* Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: Use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. Clin. Inf. Dis., 1995, *20,* 1286–1291. – 38. *Putzker, M., Edler, H., Thode, C. és mtsa:* EDV-gestütztes Automatisierungskonzept für konventionelle Mikrotiterplatten-Enzymimmuntests in der Infektionsserologie. Clin. Lab., 1996, *42,* 21–30. – 39. *Putzker, M., Sobe, D.:* Diagnostik von Infektionen mit Legionella-Spezies. Dtsch. Med. Wschr., 1996, *121,* 1608–1615. – 40. *Raoult, D., Dasch, G. A.:* Immunoblot cross-reactions among *Rickettsia, Proteus* spp. and *Legionella* spp. in patients with Mediterranean spotted fever. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 1995, *11,* 13–18. – 41. *Reingold, A. L., Thomason, B. M., Brake, B. J. és mtsai: Legionella pneumophila* in the United States: The distribution of serogroups and species causing human illness. J. Inf. Dis., 1984, *149,* 819. – 42. *Ruf, B. D., Schuermann, I., Horbach, F. J. és mtsai:* Prevalence and diagnosis of *Legionella pneumophila:* A 3-year prospective study with emphasis on the application of urinary antigen detection. J. Inf. Dis., 1990, *162,* 1341–1348. – 43. *Stout, J., Yu, V. L., Muraca, P. és mtsai:* Potable water as a cause of sporadic cases of community-acquired Legionnaires' disease. N. Engl. J. Med., 1992, *326,* 151–155. – 44. *Szalka A.:* Halálos kimenetelű legionellosis. Orv. Hetil., 1982, *123,* 2463–2467. – 45. *Szénási, Z., Endo, T., Yagita, K. és mtsa:* Isolation, identification, and increasing importance of „free-living" amoebae causing human diseases. J. Med. Microbiol., 1998, *47,* 5–16. – 46. *Szénási, Z.:* Isolation of „free-living" amoebae, furthermore, „parasitosis or endosymbiosis". J. Med. Microbiol., 1998, *47,* 939–940. – 47. *Szénási, Z., Veréb, I., Endo, T. és mtsai:* Detection of *Legionella* spp. in water samples from cooling towers and clinical isolate by polymerase chain reaction (PCR). 13th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest. 1999. – 48. *Szénási, Z., Veréb, I., Endo, T. és mtsai:* Detection of *Legionella* spp. in water samples from cooling towers and in clinical samples by the polymerase chain reaction (PCR). Act. Microbiol. Immunol. Hung., 2000, *47,* 205. – 49. *Winn, W. C. Jr.: Legionella.* In Manual of Clinical Microbiology. Szerk.: Murray, P. R., Baron, E. J., Pfaller, M. A. és mtsai. American Society for Microbiology Press, Washington D. C., 1999, 572–585. old. – 50. *Yee, R. B., Wadowsky, R. M.:* Multiplication of *Legionella pneumophila* in unsterilized tap water. Appl. Environ. Microbiol., 1982, *43,* 1330–1334.

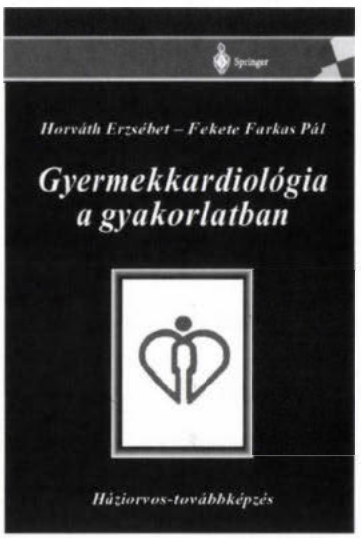
(Szénási Zsuzsanna dr., *Szeged,* Somogyi Béla tér 1. 6725)

Springer Tudományos Kiadó

KÖNYVÚJDONSÁG

Horváth – Fekete (szerk.): Gyermekkardiológia a gyakorlatban

„A szerzők a gyermekkardiológiai monográfia megírásával bátor cselekedetet hajtottak végre. A gyermekkardiológia az orvostudomány egyik leggyorsabban fejlődő ága. Az újabb diagnosztikus és terápiás eljárások napról napra növelik a szakterület ismeretanyagát.
Összefoglaló mű írására csak az vállalkozhat, aki széles körű klinikai tapasztalattal és nagy irodalmi ismerettel rendelkezik. A szerzők bebizonyították, hogy alkalmasak e nehéz feladat megoldására, a gyermekkardiológiai ismereteket kitűnően foglalták össze."
(Részlet dr. Simon György lektori véleményéből.)



A Háziorvos-továbbképzés sorozat legújabb kötetének szerzői az egyes fejezetekben áttekintik a vizsgálómódszereket, részletesen ismertetik a veleszületett szívhibákat, azok műtéti javallatait, a terápia lehetőségeit, majd a szerzett szívbetegségeket és a cardiovascularis rendellenességekkel járó szindrómákat.
Részletesen foglalkoznak az újszülöttkor kardiológiai problémáival, a gyermekkori EKG értékelésével, olyan gyakori és fontos problémákkal, mint a gyermekkori hypertonia és hypercholesterinaemia, a mellkasi fájdalom, a mitralis billentyű prolapsusa és a syncope.

Terjedelem: 430 oldal. Ár: 3950 Ft

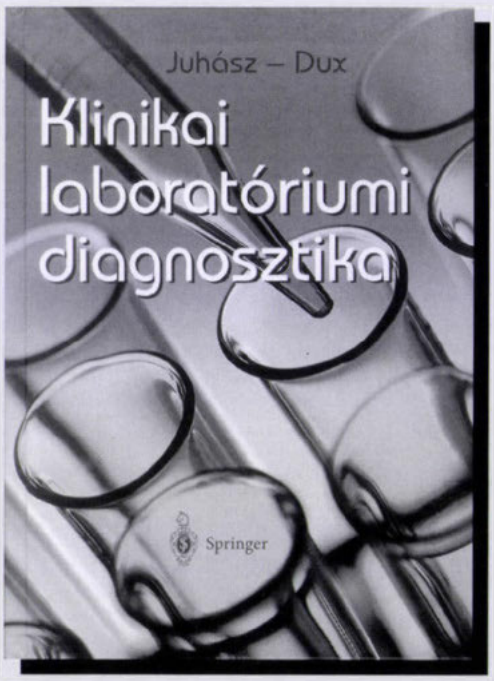
Springer Tudományos Kiadó

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

KÖNYVAJÁNLAT

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ



Ár: 4900 Ft
Terjedelem: 472 oldal

Juhász – Dux:

Klinikai laboratóriumi diagnosztika

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

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

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

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

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

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Juhász – Dux:* **Klinikai laboratóriumi diagnosztika** című könyvet

..... példányban, 4900 Ft/példány áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

Haemorheologiai faktorok vizsgálata hypertoniás és diabeteses retinopathiában

Vékási Judit dr., Márton Zsolt dr.[1], Késmárky Gábor dr.[1], Cser Anita[1], Russai Rita[1] és Kovács Bálint dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika (igazgató: Kovács Bálint dr.)
I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)[1]

A haemorheologiai faktorok fontos szerepet játszanak a cardiovascularis betegségek patogenezisében. Jelen tanulmány 33 hypertoniás (23 nő és 10 férfi, átlagéletkor: 55 év) és 30 diabeteses beteg (14 nő és 16 férfi, átlagéletkor: 57 év) szemfenéki képét és haemorheologiai paramétereit (plazma- és teljesvér-viszkozitás "TVV" kapilláris viszkoziméterrel; fibrinogénszint; vörösvértest-aggregáció, Myrenne, illetve LORCA aggregométerrel) vizsgálta egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Mindkét betegcsoportban a szemfenéki kép a betegségnek, valamint súlyosságának megfelelő elváltozásokat mutatta. Az összes haemorheologiai paraméter a kóros tartományban volt és szignifikánsan magasabb értékek jellemezték az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A hypertoniás betegeknél a hematokrit ($p < 0,05$), a plazmafibrinogén ($p < 0,01$), a plazmaviszkozitás ($p < 0,01$), a teljesvér-viszkozitás ($p < 0,01$) szignifikáns emelkedése volt észlelhető. A haemorheologiai faktorokat a hypertonia súlyosságával és a szemfenéki képpel párhuzamosan romló tendencia jellemezte, így értékük szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb volt a III. stádiumú (TVV 90 1/s-nál: 6,02 mPas), mint az I. stádiumú (TVV 90 1/s-nál: 4,51 mPas) hypertoniás szemfenéki képpel rendelkező betegek esetében. A diabeteses betegeknél a hematokrit ($p < 0,01$), a plazmafibrinogén ($p < 0,001$), a plazmaviszkozitás ($p < 0,01$), a teljesvér-viszkozitás ($p < 0,001$), a vörösvértest-aggregáció ($p < 0,05$) értékek voltak szignifikánsan emelkedettek. Eredményeik, azt igazolják, hogy hypertoniás és diabeteses betegekben a haemorheologiai paraméterek kóros eltérést mutatnak az egészséges kontrollokhoz hasonlítva és összefüggés igazolható értékük és a szemfenéki kép között. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy a kóros haemorheologiai faktorok szerepet játszhatnak a hypertoniás, illetve a diabeteses retinopathia kialakulásában.

Kulcsszavak: hypertoniás és diabeteses retinopathia, haemorheologiai faktorok, cardiovascularis betegségek

The role of hemorheological factors in hypertensive and diabetic retinopathy. Hemorheological factors play an important role in the pathogenesis of different cardiovascular diseases. In the present study the fundus picture and hemorheological parameters (plasma and whole blood viscosity "WBV" by capillary viscosimetry; fibrinogen level; red blood cell aggregation by Myrenne and LORCA aggregometers) of 33 hypertensive patients (23 females, 10 males; mean age: 55 years) and 30 diabetic patients (14 females, 16 males; mean age: 57 years) and healthy controls were examined. The fundus pictures showed different forms of retinopathy in both groups. All the measured hemorheological parameters of the examined patients were in the pathological range and were significantly higher than in healthy controls. In the group of hypertensive patients hematocrit ($p < 0.05$), plasma fibrinogen ($p < 0.01$), plasma viscosity ($p < 0.01$) and whole blood viscosity ($p < 0.01$) showed a significant increase. The hemorheological factors showed a parallel deterioration with the severity of hypertension (measured BP values) and of fundus picture, namely their values were significantly ($p < 0.01$) higher in patients with stage III fundus picture (WBV at 90 1/s: 6.02 mPas), than stage I hypertension (WBV at 90 1/s: 4.51 mPas). In the diabetic group hematocrit ($p < 0.01$), plasma fibrinogen ($p < 0.001$), plasma viscosity ($p < 0.01$), „WBV" ($p < 0.001$), red blood cell aggregation ($p < 0.05$) showed a significant increase comparing to healthy controls. These results show that there is a correlation between hemorheological parameters and fundus picture in hypertensive and diabetic patients, and this suggests that hemorheological factors may play a role in the development of hypertensive and diabetic retinopathy.

Key words: hypertensive and diabetic retinopathy, hemorheological factors, cardiovascular diseases

A vér áramlási tulajdonságait meghatározó haemorheologiai faktorok bizonyított szerepet játszanak a vascularis betegségek patogenezisében. Újabb tanulmányok ezen paraméterek elsődleges rizikófaktor szerepét is igazolták a fenti betegségcsoporthoz tartozó több kórképben (1–3, 7–9, 13, 18, 20–23, 25, 26, 30).

A felnőttek körében a hypertonia a leggyakrabban előforduló cardiovascularis betegség, mely tartós fennállás esetén több szervet is maradandóan károsíthat. Ezek egyike a hypertoniás retinopathia, mely a betegség súlyosságától függően viszonylag gyorsan kialakulhat és a látás csökkenéséhez, súlyos esetekben már annak teljes elvesztéséhez is vezethet (5, 10–12, 16, 17, 27, 28, 30).

A diabetes mellitus szintén népbetegség, a kórképben szenvedők száma rohamosan nő, s a hypertoniához hasonlóan a cardiovascularis betegségek major rizikófaktora. A diabeteses retinopathia talaján kialakult látásvesztés – mely a felnőttkori vakság egyik leggyakoribb oka – létrejöttében szintén jelentős lehet a rheologiai tényezők kóroki szerepe. Ismert, hogy mind az inzulindependens, mind a non-inzulindependens típusban kialakulnak a micro- és macroangiopathiák még a jól beállított vércukor-

szint mellett is. A microangiopathiák egyike a diabeteses retinopathia, mely általában a betegség felfedezése után 3–5 évvel kezd megjelenni, 7 év után a betegek 50%-ánál jelentkezik, s 20 éve fennálló betegség esetén előfordulása már 90%-ra tehető (12, 14, 15, 32).

Jelen tanulmányunkban hypertoniás és diabeteses betegek szemfenéki képét és haemorheologiai paramétereit elemeztük és hasonlítottuk össze egészséges kontrollokéval.

Betegek és módszerek

Tanulmányunkban 33 essentialis hypertoniás beteg (23 nő, 10 férfi, átlagéletkor (áé): 55 ± 11 év) és 32 egészséges kontroll (20 nő, 12 férfi; áé: 32 ± 6 év), valamint 30 diabeteses retinopathiás, lézerkezelésben részesülő beteg (14 nő, 16 férfi; áé: 57 ± 12 év) és 41 egészséges kontroll (26 nő, 15 férfi; áé: 30 ± 10 év) adatait elemeztük. A kontrollcsoportokba csak minden szempontból egészséges, normál laborparaméterekkel rendelkező egyének kerülhettek. Az irodalmi adatok többsége alapján az életkor önmagában a haemorheologiai faktorok alakulását döntően nem befolyásolja, így ebben az esetben az életkor szerint nem azonos kontrollcsoport az elemzést nem akadályozza (3, 18). A hypertoniás betegcsoportban diabeteses nem volt, a szemfenéki elváltozások súlyossága (Keith, Wagener, Barkan, 1939) alapján 8 beteg tartozott az 1-es, 18 a 2-es és 7 a 3-as csoportba. Negyedik stádiumba tartozó beteget nem észleltünk. A diabeteses betegcsoportban társuló betegségként kb. 60–60%-ban észleltünk enyhe vagy mérsékelt hypertoniát, illetve hyperlipidaemiát, 18-an részesültek inzulinkezelésben és 12-en kaptak orális antidiabetikumot. A betegség fennállásának időtartama 14,5 ± 10 év volt. A szemfenéki kép alapján 22 beteg tartozott a nonproliferatív és 8 beteg a preproliferatív vagy a proliferatív csoportba. A hypertoniás, illetve diabeteses betegek által szedett gyógyszerek főbb csoportjait az *1. táblázat*ban foglaltuk össze. Ezek a szerek többségükben kedvező haemorheologiai hatásaikról ismertek, így a vizsgált kóros eltérésekért nem tehetők felelőssé (19, 24, 25, 27–29).

Minden betegnél elvégeztük a rutin fizikális és szemészeti vizsgálatokat, külön hangsúlyt fektetve a szemfenéki képre.

Vénás vérből, a rutin laboratóriumi értékeken kívül, a vérvételtől számított három órán belül meghatároztuk a haemorheologiai paramétereket. A teljesvér- és plazmaviszkozitást Hevimet 40 kapilláris viszkoziméteren (Hemorex, Budapest) mértük. A fibrinogén-szintet Clauss módszerével határoztuk meg. A vörösvértest (vvt)-aggregáció mérésére két módszert alkalmaztunk: 1. Myrenne aggregométer (Model MA-1 Aggregometer, Myrenne GmbH., Roetgen, Germany) és 2. LORCA aggregométer (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyser, R & R Mechatronics, Hoorn, Netherlands). Az aggregációs indexeket (Myrenne aggregométerrel M és M1 módban: AI_M, AI_{M1}; LORCA aggregométerrel: AI_L), ezenkívül a LORCA aggregométerrel diszaggregációs sebességgradienst ($\gamma_{dis\ min}$) és a teljes aggregáció feléig terjedő időt (T1/2) határoztuk meg. A vörösvértest-aggregáció mérését valamennyi diabeteses betegen és 9 egészséges önkéntesen végeztük el (4, 14, 25, 29, 32).

Az adatokat konvencionális (átlag, S. D., S. E. M., Student-tesztek) statisztikai módszerekkel elemeztük.

1. táblázat: A hypertoniás és diabeteses betegek által szedett gyógyszerek főbb csoportjai

Gyógyszer	Hypertoniás (%)	Diabeteses (%)
Ca-dobesilat	-	78
Más rheologicum	12	65
ACE-gátlók	85	57
Ca-antagonisták	67	39
Béta-blokkolók	21	35
Nitrátok	52	30
Diuretikumok	24	22

Eredmények

A *2. táblázat* a hematokrit, a fibrinogén, valamint a plazma- és a teljesvér-viszkozitás értékeit mutatja a hypertoniás betegcsoportban. A hypertoniás betegeknél az összes mért haemorheologiai paraméter a kóros tartományban volt és szignifikánsan magasabb értéket mutatott a kontrollcsoporténál. Az 1. csoport betegeinél (I. stádiumú retinopathia) a hematokrit és fibrinogén a normál tartományban vannak, míg a plazma- és a teljesvér-viszkozitás enyhén emelkedő tendenciát mutattak, de nem különböznek szignifikánsan az egészséges kontrollokétól. A második csoportba (II. stádiumú retinopathia) tartozó betegeknél a fenti haemorheologiai paraméterek szignifikánsan ($p < 0,05$ és 0,01) magasabbak, mint a normál kontrolloknál. A harmadik betegcsoportban (III. stádiumú retinopathia) az összes mért rheologiai paraméter a kóros tartományban van és szignifikánsan ($p < 0,01$ és 0,001) magasabb, mint az egészséges kontrollokban és az első betegcsoportban.

A *3. táblázat* a plazmaglükóz-szintet, a hematokritot, a fibrinogént, a plazma- és a teljesvér-viszkozitást és a vörösvértest-aggregációt mutatja a diabeteses és a kontrollcsoportokban. Szembetűnő a magas vércukorszint, mely a vizsgálatban részt vevő betegek nem megfelelően beállított szénhidrát-anyagcseréjére utal. A diabeteses betegeknél a hematokrit, a plazma-fibrinogénszint, a plazma- és a teljesvér-viszkozitás szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrollcsoportban ($p < 0,01$). A Myrenne aggregométerrel mért aggregációs indexben növekvő tendencia figyelhető meg, bár ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A LORCA aggregométerrel mért valamennyi aggregációs paraméter a diabeteses betegeknél szignifikánsan rosszabb, mint a kontrollcsoportban ($p < 0,01$). Az adatok további elemzése során a diabete-

2. táblázat: A hematokrit, a fibrinogén, a plazma- és a teljesvér-viszkozitás valamint a vérnyomás értékei a kontroll és a vizsgált hypertoniás betegcsoportokban

	Vizsgált csoportok				
	kontroll (n=32)	összes beteg (n=33)	1. csoport (n=8)	2. csoport (n=18)	3. csoport (n=7)
Hematokrit (%)	41,3 ± 3,3	44,3 ± 4,7	41,2 ± 4,3	45,1 ± 5,2	46,2 ± 2,9
Fibrinogén (g/l)	2,76 ± 0,32	3,82 ± 0,95	3,25 ± 0,35	3,93 ± 0,75	4,30 ± 1,15
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,31 ± 0,005	1,52 ± 0,18	1,41 ± 0,10	1,55 ± 0,15	1,56 ± 0,16
Teljesvér-viszkozitás (90/l/s) (mPas)	4,18 ± 0,25	5,16 ± 0,60	4,51 ± 0,54	5,14 ± 0,58	6,02 ± 0,88
Vérnyomás (Hgmm)	117/78 ± 7/3	148/91 ± 12/10	129/84 ± 9/6	151/91 ± 12/11	161/98 ± 16/10

3. táblázat: A plazmaglükózszint és haemorheologiai paraméterek értékei a kontroll- és a vizsgált diabeteses betegcsoportokban

	Vizsgált csoportok			
	kontroll (n=41)	összes beteg (n=30)	nonproliferatív (n=22)	proliferatív (n=8)
A betegség tartalma (év)		13,2 ± 2,1	10 ± 2	22 ± 2
Plazmaglükóz (mmol/l)	4,4 ± 0,3	12,3 ± 1,0	12,3 ± 5,5	12,2 ± 1,0
Hematokrit (%)	41,9 ± 0,5	45,4 ± 0,9	45,7 ± 1,3	44,6 ± 1,6
Plazmafibrinogén (g/l)	2,73 ± 0,06	3,34 ± 0,18	3,32 ± 0,30	3,36 ± 0,27
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,30 ± 0,01	1,38 ± 0,02	1,38 ± 0,03	1,38 ± 0,04
Teljesvér-viszkozitás (90 l/s) (mPas)	4,27 ± 0,04	5,01 ± 0,14	5,10 ± 0,23	4,86 ± 0,22
AI_M	13,9 ± 0,8	15,8 ± 0,9	17,1 ± 1,3	14,1 ± 1,3
AI_{M1}	25,2 ± 1,7	29,1 ± 1,1	30,6 ± 1,6	26,6 ± 1,5
AI_L	65,6 ± 1,5	73,0 ± 1,0	73,1 ± 1,6	72,9 ± 1,4
$\gamma_{dis\text{-}min}$ (1/s)	95 ± 9	145 ± 9	148 ± 14	142 ± 19
$T_{1/2}$ (s)	2,01 ± 0,16	1,35 ± 0,08	1,36 ± 0,13	1,31 ± 0,12

Aggregációs index Myrenne aggregométerrel M és M1 módban: AI_M, AI_{M1}; LORCA aggregométerrel : AI_L; LORCA aggregométerrel diszaggregációs sebességgradiens: $\gamma_{dis\text{-}min}$; teljes aggregáció feléig terjedő idő: T1/2

ses betegeket a szemfenéki kép alapján két csoportba osztottuk. A két csoportot (nonproliferatív, illetve preproliferatív és proliferatív) külön-külön is vizsgáltuk, de szignifikáns különbséget a haemorheologiai paraméterekben nem találtunk közöttük.

Megbeszélés

Hypertoniában macro- és microangiopathiák alakulhatnak ki és komoly szervi szövődményeket (például agy, szem, szív, vese) okozhatnak. Ezen betegek szemfenéki képe jól mutatja az angiopathia súlyosságát. Korábbi tanulmányok már felvetették a haemorheologiai faktorok lehetséges szerepét a retina egyes elváltozásaiban, azok közül is elsősorban a vénás occlusióban (5, 6, 10, 12, 16, 17). A haemorheologiai paraméterek a diabeteses macro- és microangiopathiák kialakulásában is jelentős tényezőnek tekinthetők. Az angiopathia súlyossága itt is jól jellemezhető a szemfenéki elváltozásokkal (12, 15, 32). A hypertoniában és diabetesben észlelhető haemorheologiai eltéréseknek számos oka lehet, melyek egy része az erythrocyták, míg mások a plazma változásaival függnek össze. Hypertoniában fontos a hematokrit-érték növekedése, mely a teljesvér-viszkozitás emelkedését vonja maga után. Diabetesben előtérben áll a vvt.-deformabilitás csökkenése, mely szintén a teljesvér-viszkozitás emelkedését okozza. Mindkét kórképre jellemző a fibrinogénszint emelkedése, a vvt.-aggregáció és a plazmaviszkozitás következményes növekedésével (1, 3, 9, 11, 12, 16, 18, 27, 28, 30–32).

Jelen tanulmányunk azt igazolta, hogy a moderált és súlyos hypertoniában szenvedő, angio- és retinopathiás betegek összes mért haemorheologiai paramétere (hematokrit, fibrinogénszint, plazma- és teljesvér-viszkozitás) szignifikánsan magasabb értékeket mutat az egészséges kontrollokénál. Ezen túlmenően, a szemfenéki elváltozás súlyosbodásával a haemorheologiai faktorok értékeinek romló tendenciája is megfigyelhető, s így nemcsak a normál kontrollokétól különböznek, de a különböző stádiumú retinopathiás betegek között is szignifikáns eltérést mutatnak. Így ezen betegeknél a kedvezőtlen hemodinamikai viszonyok mellett ezen faktorok negatív hatásával is számolni kell a perfúzió megítélésénél. Tanulmányunk ismételten aláhúzza azt a tényt is, hogy a kezelt hypertoniás betegeknek is csak viszonylag kis hányadánál érünk el megfelelő vérnyomáskontrollt és ez döntő szerepet játszik a szervi szövődmények kialakulásában.

Vizsgálatunkban azt is igazoltuk, hogy diabeteses betegeknél is valamennyi mért haemorheologiai paraméter (hematokrit, fibrinogén, plazma- és teljesvér-viszkozitás, vvt.-aggregáció) eltérést mutat az egészséges kontrollcsoport eredményeihez viszonyítva. A macrorheologiai paraméterek (hematokrit, plazma- és teljesvér-viszkozitás) mellett a diabeteses betegek körében LORCA aggregométerrel mért vvt.-aggregáció szignifikánsan magasabb volt az egészségesekéhez viszonyítva, feltehetően elsősorban a magasabb fibrinogénszint miatt. Eredményeink nemcsak a nagyobb aggregátumok kialakulását, az aggregáció folyamatának gyorsaságát szemléltetik (T1/2), hanem igazolják azt is, hogy az aggregátumok felbomlasztásához magasabb sebességgradiens szükséges ($\gamma_{dis\text{-}min}$). A vvt.-aggregáció növekszik alacsony nyírási feszültség esetén, főleg a kapillárisokban és a posztkapilláris venulákban, melyek következménye lehet az erek eltömeszelődése és stasis kialakulása ezen érszakaszokon. A Myrenne aggregométer AI_M és AI_{M1} értékei is növekvő tendenciát mutattak, bár ezek az eredmények nem bizonyultak szignifikánsnak. Az utóbbi magyarázható a kontrollcsoport viszonylag kis számával, s a részben ebből eredő relatíve magas szórással, valamint a Myrenne aggregométer nagyobb érzékenységével a mérési körülményekre. A Myrenne aggregométer – szemben a LORCA-val – alaphelyzetben nem komputerizált, ezért a dinamikus paramétereket (T1/2, γ_{Tmin}) nem tudtuk mérni és összehasonlítani a LORCA eredményeivel. Az észlelt haemorheologiai eltérések vezetnek a microcirculatio zavarához, mely a szövetekben ischaemiát okozhat és ennek következtében a retina neovascularisatiója, proliferatív diabeteses retinopathia alakul ki.

Vizsgálatunk során nem találtunk szignifikáns különbséget a diabeteses csoporton belül a nonproliferatív és proliferatív retinopathiások között – kivéve a betegség fennállásának idejét –, mely talán a két csoportban közel

azonosan magas vércukorszinttel magyarázható. A kórosan emelkedett vércukorszint-értékek jelzik, hogy bár ezek a betegek évek óta gyógyszeres kezelésben részesültek, a vércukorkontroll – hasonlóan a hypertoniához – itt sem megfelelő.

Eredményeink rámutatnak arra, hogy a hypertoniás és diabeteses angiopathia és retinopathia kialakulása komplex folyamat eredménye, melyben a haemorheologiai faktorok szerepét sem lehet figyelmen kívül hagyni. Ismételten felhívják a figyelmet arra is, hogy hazánkban a két nagy cardiovascularis rizikófaktor (hypertonia és diabetes) az átlagbetegeknél nem megfelelően kezelt, mely a súlyos szövődmények kialakulását, s a halálozás magas szinten maradását eredményezi.

IRODALOM: 1. *Chien, S.:* Hemorheology in clinical medicine. Clin. Hemorheol., 1982, *2,* 137–142. – 2. *Ernst, E., Koenig, W., Matrai, A. és mtsa:* Plasma viscosity and hemoglobin in the presence of cardiovascular risk factors. Clin. Hemorheol., 1988, *8,* 507–515. – 3. *Ernst, E.:* Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. J. Int. Med., 1990, *227,* 365–372. – 4. *Hardeman, M. R., Goedhart, P. T., Dobbe, J. G. G. és mtsa:* Laser-assisted optical rotational cell analyzer (L. O. R. C. A.); I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. Clin. Hemorheol., 1994, *14,* 605–618. – 5. *Hayreh, S. S., Servais, G. E., Virdi, P. S.:* Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. Ophthalmol., 1986, *93,* 74–87. – 6. *Hermann M., Dobszai Gy., Kovács B.:* Rheologiai eltérések szemfenéki érbetegségekben. Szemészet, 1987, *124,* 76–80. – 7. *Kannel, W. B., D' Agostino, R. B., Belanger, A. J.:* Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. Am. Heart J., 1987, *113,* 1006–1010. – 8. *Kesmarky, G., Toth, K., Habon, L. és mtsai:* Hemorheological parameters in coronary artery disease. Clin. Hemorheol. Microcirc., 1998, *18,* 245–251. – 9. *Koenig, W., Ernst, E., Matrai, A.:* Blood rheology associated with cardiovascular risk factors and chronic cardiovascular diseases: Results of an epidemiologic cross-sectional study. Angiology, 1988, *39,* 986–995. – 10. *Leischman, R.:* The eye in general vascular disease: Hypertension and arteriosclerosis. Br. J. Ophthalmol., 1957, *41,* 641. – 11. *Longhini, E., Agosti, R., Cherubini, P. és mtsai:* Haemorheology in hypertension. Clin. Hemorheol., 1986, *6,* 567–576. – 12. *Lowe, G. D. O., Forbes, C. D., Foulds, W. S.:* Haemorheology and retinal disorders. Clin. Hemorheol., 1987, *7,* 181–188. – 13. *Lowe, G. D. O., Smith, W. C. S., Tunstall-Pedoe, H. D. és mtsai:* Cardiovascular risk and haemorheology – Results from the Scottish Heart Health Study and the MONICA Project, Glasgow. Clin. Hemorheol., 1988, *8,* 517–524. – 14. *Marton, Zs., Kesmarky, G., Vekasi, J. és mtsai:* Red blood cell aggregation measurements in whole blood and fibrinogen solutions by different methods. Clin. Hemorheol. Microcirc., in press. – 15. *Pámer Zs., Kovács B.:* Diabeteses retinopathia: A pathogenesis hemoreológiai vonatkozásai. Szemészet, 1990, *127,* 201–204. – 16. *Peduzzi, M., Debbia, A., Guerrieri, F. és mtsa:* Abnormal blood viscosity and filterability in retinal vein occlusion. Clin. Hemorheol., 1984, *4,* 555–562. – 17. *Piermarocchi, S., Segato, T., Bertoja, H. és mtsai:* Branch retinal vein occlusion: The pathogenetic role of blood viscosity. Ann. Ophthalmol., 1990, *22,* 303–311. – 18. *Stoltz, J. F.:* Cardiovascular diseases, risk factors and hemorheological parameters. Clin. Hemorheol., 1981, *3,* 257–267. – 19. *Tóth K., Bogár L., Tekeres M.:* Clopamid akut és krónikus haemorheologiai hatásának vizsgálata ischaemiás szívbetegségben. Orv. Hetilap., 1987, *128,* 2523–2527. – 20. *Tóth K., Bogár L., Simor T. és mtsa:* Haemorheologiai paraméterek alakulása a myocardialis infarctus hospitalis szakában. Orv. Hetil., 1990, *131,* 15–19. – 21. *Tóth K., Simor T., Mezey B. és mtsai:* Haemorheologiai paraméterek alakulása a myocardialis infarctust követő fél évben. Orv. Hetil., 1990, *131,* 727–730. – 22. *Toth, K., Mezey, B., Juricskay, I. és mtsa:* Pattern recognition in evaluation of haemorheological and haemodynamical measurements in the cardiological diagnostics. Act. Med. Hung., 1990, *47,* 31–42. – 23. *Toth, K., Habon, T., Horvath, I. és mtsai:* Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and at peak exercise. Clin. Hemorheol., 1994, *14,* 329–338. – 24. *Toth, K., Ernst, E., Habon, T. és mtsai:* Hemorheological and hemodynamical effects of fish oil (Ameu) in patients with ischemic heart disease and hyperlipoproteinemia. Clin. Hemorheol., 1995, *15,* 867–875. – 25. *Toth, K., Bogar, L., Juricskay, I. és mtsai:* The effect of RheothRx Injection on the hemorheological parameters in patients with acute myocardial infarction (CORE Trial substudy). Clin. Hemorheol. Microcirc., 1997, *17,* 117–125. – 26. *Tóth K.:* A reológiai tényezők szerepe ischaemiás szívbetegségben. Háziorv. Továbbképző Szemle, 1997, *2,* 357–359. – 27. *Tóth K., Nemes J., Czopf L. és mtsai:* Doxazosin hatása a hemoreológiai, hemodinamikai és lipidparaméterekre essentialis hypertoniában. Hypertonia és Nephrologia, 1998, *2,* 30–34. – 28. *Toth, K., Kesmarky, G., Vekasi, J. és mtsai:* Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. Clin. Hemorheol. Microcirc., 1999, *21,* 209–216. – 29. *Toth, K., Wenby, R. B., Meiselman, H. J.:* Inhibition of polymer-induced red blood cell aggregation by Poloxamer 188. Biorheology, 2000, *37,* 301–312 – 30. *Toth, K.:* Connection between classical risk factors and hemorheological parameters in ischemic heart disease. Turk. J. Hemat., 2000, *17,* 209–211. – 31. *Vekasi, J., Toth, K., Juricskay, I. és mtsa:* The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy. Clin. Hemorheol., 1996, *16,* 187–192. – 32. *Vekasi, J., Marton, Zs., Kesmarky, G. és mtsai:* Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. Clin. Hemorheol. Microcirc., 2001, *24,* 1–6.

(Vékási Judit dr., *Pécs,* Ifjúság u. 13. 7624)

Fontos értesítés olvasóink és szerzőink számára

Az Orvosi Hetilap Szerkesztőségének címe *2001. május 1-jétől* megváltozott.

***Az új cím:* 1054 Budapest, Zoltán u. 8. V. em.**

1245 Budapest 5., Pf.: 1012 · Tel.: 36 (1) 331-0781 · Fax.: 36 (1) 312-2450 · E-mail: medkiad@mail.matav.hu

Kérjük, hogy a jelzett időponttól kezdve a kéziratokat és valamennyi levelezésüket az új címre juttassák el.

A kézirat szövegét (ha lehetséges az ábrákat, táblázatokat is) **kérjük számítógépes formában floppy-n is mellékelni.**

Szerkesztőség

A hímvessző és a herezacskó súlyos szövetelhalásos folyamatai

Kelemen Zsolt dr., Joós Lajos dr., Kárpáti Sarolta dr.[1], Kálmán Jenő dr.[*], Fazakas Zsolt dr., Székely Eszter dr.[2], Pajor László dr.[**] és Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika (igazgató: Romics Imre dr.)
Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Horváth Attila dr.)[1]
II. Patológiai Intézet (igazgató: Schaff Zsuzsa dr.)[2]

A szerzők a klinika két évtizedes anyagában a hímvessző és a herezacskó súlyos szövetelhalással járó elváltozásait foglalják össze. Eseteik az urológiának a bőrgyógyászattal, infektológiával, nefrológiával, andrológiával kapcsolatos határterületeit érintik. A szövetpusztulás a penis különböző szöveteit érintette, esetenként csupán a bőrt és a bőr alatti kötőszövetet, fascialemezeket, máskor a penis teljes keresztmetszetére is kiterjedt. Az okok között heveny és idült gyulladásos folyamat, anyagcsere-betegség, vascularis károsodások szerepelnek. A diagnosztikus nehézségeket, a konzervatív és műtéti kezelés lehetőségeit egyaránt bemutatják.

Kulcsszavak: penis nekrózis, szövetelhalás, bőrpótlás

Severe tissue damages of male genitalia. Authors summarise the two-decade experience of their department in severe tissue necrosis of penis and scrotum. Presented cases represent a shared field of urology with dermatology, infectology, nephrology and andrology. Tissue necrosis extended to different depth of the penis, from superficial skin and subcutaneous tissues, fascias to the entire organ. Underlying diseases are acute and chronic inflammations, metabolic diseases, vascular laesions. Diagnostic difficulties and therapeutic choices, both conservative and operative, are discussed.

Key words: penis, tissue necrosis

Kiterjedt szövetelhalással járó, nem daganatos és nem traumás kórfolyamat a gazdag vérellátású hímvesszőn szerencsére ritka. Korábban elsősorban különböző kórokozók okozta üszkösödés formájában (12) és a Fournier-gangréna képében írták le (6). Újabban iatrogén beavatkozások: húgycsőkatéterezés, a merevedési zavarok invazív kezelése, különböző eredetű kisér-betegségek folyományaképpen is találkozunk vele. Az irodalomban található közlemények többnyire egyféle szövetelhalási formát ismertetnek. Tanulmányunkban a penisnekrózisokat patomechanizmus szerint csoportosítjuk és saját eseteink alapján értékeljük.

Az elmúlt 20 év alatt a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 14 beteget kezeltünk szövetpusztulással járó penisfolyamat miatt. A kóroki, patomechanikai történéseket 3 csoportba különítettük el *(1. táblázat).*

Ischaemiás nekrózis

Három betegben a hímvessző artériás keringési zavarára tudtuk visszavezetni a szövetelhalást, jóllehet merőben különböző patomechanizmus alapján.

S. K. 41 éves férfi, a makkon észlelt váladékozó, majd kifekélyesedő elváltozást, mely fokozatosan a glans teljes pusztulásához vezetett. Más intézetben végzett venerológiai kivizsgálás negatív eredményt adott, a szövettani metszeteken aspecifikus gyulladás és nekrózis képe volt látható. Helyi és általános gyulladásellenes kezelés után került klinikánkra. Hasi ultrahangvizsgálattal meglepetésünkre bal oldali vesedaganatot fedeztünk fel, emiatt a bal vesét eltávolítottuk, a szövettani lelet vesesejtes carcinomát mutatott. A most már „paraneoplasiás" jellegűnek is vélhető penisfolyamatot helyi gyulladásellenes és sarjasztó szerekkel kezeltük. A nekrózis azonban a hímvessző teljes keresztmetszetére kiterjedve, tovább haladt proximál felé. A folyamat természetének tisztázása céljából medencei röntgenfelvétel, majd kismedencei angiográfia történt. A bal oldali ülőcsont és szeméremcsont alsó szárának súlyos destrukciója ábrázolódott. A folyamatot radiológus veserák áttétének véleményezte és – tekintettel a daganat hypervascularisált jellegére – a bal arteria hypogastricát 10 mg Adriamycinnel átitatott Gelaspon darabkákkal kemoembolizálta. A gyors tumoros progresszió azonban nem állt meg, CT-vizsgálat a gát és a kismedence tumoros beszűrtségét mutatta és a beteg általános leromlás tünetei között meghalt.

P. J. 53 éves beteg, idült glomerulonephritis végstádiumában 9 éven át művesekezelésben részesült. A krónikus uraemia talaján extraossealis lágyrész-kalcifikáció alakult ki, melynek hátterében tercier hyperparathyreosis állt. Emiatt ismételten parathyreoidectomiát végeztek. 1994 decemberében megtörtént a veseátültetés. A vesetranszplantációt követően a beteg folyamatos Azathioprin- és Prednisolon-kezelésben részesült. Bár a szöveti mészlerakódás valamelyest csökkent, a betegen 1995 tavaszán, majd nyarán a combon, ugyanekkor a glans penisen előbb livid-vörös, majd szürke nekrotikus plakkok alakultak ki. A combon mély nekrotikus fekély képződött, a glans penis feketedése jelezte a szövetelhalást *(1. ábra).* A hímvessző megduzzadt, érzékennyé vált, átmenetileg láz lépett fel. Három hónap elteltével a gangrénás folyamat előrehaladt, a penis distalis 2/3-ának teljes pusztulását hozta létre. Tömött, érzékeny barlangostest-állomány csak a penis proximális harmadában volt tapintható. A beteg a makk alatti húgycsősipolyon át vizelt. Necrectomia során a húgycsövet, a spongiosus testet a penis középső harmadában már épnek találtuk, a barlangostestek nekrózisa azonban csaknem a penis gyökéig terjedt, ezért a

[*] Jelenlegi munkahelye: Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Urológiai és Andrológiai Klinika
[**] Jelenlegi munkahelye: Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Urológiai Klinika

csonkolást itt végeztük. A szövettani vizsgálat a kiterjedt nekrózisok és bevérzések mellett a kis- és nagyerek falában mészlerakódást, az interstitiumban jelentős fibrosist mutatott. A hímvessző csonkolása óta eltelt 5 év alatt további szövetelhalás a külső nemiszerveken vagy máshol nem alakult ki.

T. Gy. V. 46 éves férfit merevedési zavar miatt más intézetben végzett penis-revascularisatio műtéte után vettük át klinikánkra. Műtét után a hímvessző fokozatosan megduzzadt, bőre ödémássá vált. A makk disztális fele kékesszürkén, majd feketén elszíneződött, vizeléskor csípés, fájdalom, majd nehézvizelés alakult ki. Epicystostomiás vizeletelterelés, antibiotikumok adása, a kapilláris keringést javító rheologiai gyógyszerek (Haes 6%, Ringer inf.) és helyi dehidráló (Crupodex sebhintőpor) kezelés mellett a penis duzzanata megszűnt, a makkon a felszínes nekrotikus szövet demarkálódott, majd levált. A nekrózis, fibrotikus gyulladás miatt azonban másfél cm-es glandularis húgycsőszűkület maradt vissza, melyet behasítottunk és a húgycsövet a makk hámjához kiszegtük.

1. táblázat: A szövetpusztulás oka, természete

Ischaemiás nekrózis	
S. K. 41 év	Vesetumor penisgyöki áttéte
P. J. 53 év	Veseelégtelenség-kisér-kalcifikáció
T. Gy. 46 év	Penis-revascularisatio
Idült gyulladás	
D. A. 30 év	Infekció
K. Gy. 41 év	Infekció
S. Gy. 47 év	Paraffin-granuloma
B. A. 32 év	Vazelin-granuloma
Heveny nekrotizáló gyulladás (Fournier-gangréna)	
Sz. L. 49 év	Infekció
S. M. 62 év	Infekció
K. F. 51 év	Infekció
H. I. 66 év	Húgycsőruptura-infekció
F. B. 60 év	Priapismus-punkció →fertőzés paraphimosis-incisio→ fertőzés
K. J. 55 év	SCAT-priapismus-infekció
R. J. 35 év	SCAT-priapismus-infekció

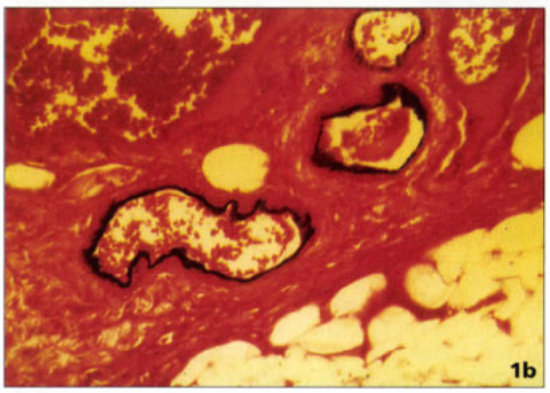
Idült gyulladás

Idült gyulladásos folyamat hozott létre lassan, fokozatosan előrehaladó szövetpusztulást 4 betegünkben. Kettejükben felületes bőrfertőzés képében indult a fekélyessé váló, a bőrt és subcutist magában foglaló, progresszív nekrotikus folyamat.

D. A. 30 éves állatgondozó kórelőzményében 1983-ban phimosis miatti circumcisio szerepelt. 1990-től kezdődően a makk mellett dorsalisan a penisbőrben csomót észlelt, mely kifekélyesedett, váladékozni kezdett. A folyamat évek alatt kétoldalra és proximál felé haladva a penisbőr és a subcutis nekrózisához vezetett és húgycsősipoly is kialakult. A sebváladékból ismételten végzett mikrobiológiai vizsgálatok során mindössze előbb Trichomonast, majd Ureaplasmát találtak, ezeket eredményesen szanálták. Egyéb veneorológiai folyamatot (syphilis, HIV) kizártak. Az ismételt szövettani, hisztokémiai vizsgálatok mindössze aspecifikus idült lobosodást, túlnyomóan T-sejtes lymphocytás beszűrődést állapítottak meg. Klinikánkra kerülésekor a bőrhiány a penis dorsalis felszínére és két oldalára terjedt ki. A megvastagodott, tömött bőrszélek alatt fél cm-es tasakokban







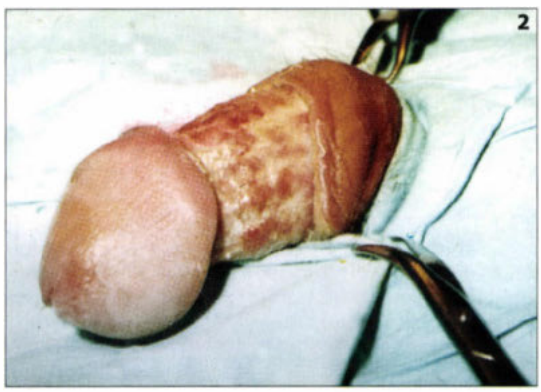
1. ábra: Veseelégtelenség – tercier hyperparathyreosis – kisérkalcifikáció következtében fellépő szövetpusztulás. **(a)** Részleges glansnekrózis. **(b)** A subcutan erek media-kalcifikációja (Kossa-festés). Szövettani metszet a comb nekrotizáló fekélyének széléről. **(c)** Kiterjedt, nekrotikus, részben már feltisztult fekély a combon

zajlott a jelentős váladék- és detritusképződéssel járó nekrotizáló gyulladás. A sulcus coronariusban mintegy 2 mm-es húgycsősipoly nyílott. Epicystostomiás vizeletelterelést alkalmaztunk, a sipolytól distalis glandularis húgycsőszakaszt felhasítottuk, marsupialisáltuk, a nekrotikus, megvastagodott bőrszéleket ismételten kimetszve a recessusokat feltártuk, nyitottá tettük *(2. ábra)*. Erőteljes helyi dehidráló és dezinficiáló kezelés mellett is azonban csak fél év alatt tudtuk a nekrotizáló gyulladást megszüntetni és a penist bőrpótlásra alkalmas állapota hozni. Ezt két lépésben, a herezacskóba való bebújtatással, majd kiemeléssel és scrotumbőrrel való fedéssel valósítottuk meg.

K. Gy. 41 éves zöldségkereskedő a penis bőrének 2 év alatt fokozatosan súlyosbodó folyamatával jelentkezett klinikánkon. Előbb a fityma bellemezén keletkeztek apró piros foltok, majd fekélyek. A sebváladék vizsgálata során egy-egy alkalommal Staphylococcus aureus tenyészett ki. Széles körű antimikrobás, majd társított szteroidkezelés ellenére a folyamat a penisen proximál felé progrediált és végül a fityma és a teljes penisbőr elhalásához vezetve, a penisgyöknél állapodott meg. Egyértelműen patogénnek tartható kórokozót nem tudtunk kimutatni. Nyitott sebkezelés után a sárgásan elszíneződött, heges fascialemezt a barlangostestek tunica albugineájáig élesen felszabadítottuk és kimetszettük. A lecsupaszított penist a herezacskóba bújtattuk, majd fél év múlva kiemeltük és scrotumbőrrel fedtük. A bőrpótlás technikájáról korábbi közleményünkben számoltunk be (10).

S. Gy. 47 éves férfi hímvesszőjének megnagyobbítása céljából paraffint fecskendezett annak bőre alá. A penis és a herezacskó subcutisában súlyos, progresszív szövetpusztulás, jellegzetes paraffin-granuloma alakult ki. Más intézetben többszörös kimetszést végeztek (18). A folyamat tovább haladt előre, klinikánkra kerülésekor a penis gyermekkar vastagságú volt, bőre fénylő, merev, indurált, hasonlóképpen duzzadt a scrotum is. A paraffin-granuloma a bőrt is infiltrálta, eltávolításához a penist teljesen le kellett csupaszítanunk. A hímvesszőt a hasfalról vett félvastag bőr 2 darabjával borítottuk. A szövettani vizsgálat valamennyi kimetszésben a plasztikai sebészetben (mellnagyobbítás) szokásos paraffin-granuloma szöveti képét mutatta: idült gyulladás, lymphocytákkal, plazmasejtekkel, a kioldott paraffinnak megfelelő vakuolákkal, ezek környezetében idegentest típusú óriássejtekkel.

B. A. 32 éves férfi, a hímvessző fájdalmas duzzanata miatt került felvételre klinikánkra. Öt évvel korábban a hímvessző bőre alá több porcelán és műanyag golyót (6 db) helyezett, ezektől panasza, elmondása szerint nem volt. A penis bőrét tetováltatta. Felvétel előtt négy nappal a penis bőre alá 80 ml felmelegített, orvosi fehér vazelint fecskendezett. Két nap elteltével a hímvessző fájdalmas duzzanata alakult ki, ezért a penis bőrét több helyen bemetszette. Észlelésünkkor a hímvessző bőre duzzadt, livid-színű volt, kékes tetoválással tarkított, a fityma hátra nem volt vonható, ugyanakkor a makk épnek tűnt. Az elváltozás a penisgyökre is ráterjedt, közelében a herezacskó bőre, a subcutan szövetek is duzzadtnak, tömöttnek bizonyultak. Natív röntgenfelvételen fél cm átmérőjű halvány pozitív kerek árnyékok (3 db) voltak láthatók a penisben. Felvétele napján műtétet végeztünk. A hímvessző bal oldalán hosszanti metszést ejtettünk. A subcutisban tömött, megvastagodott kötőszövetbe ágyazva fehéres, elfolyósodó, zsíros küllemű anyag (vazelin) buggyant elő, mely az irhát is infiltrálta *(3. ábra)*. A tunica albuginea épnek bizonyult. A penisbőr teljes felszabadítása után kiderült, hogy a folyamat a scrotumra is ráterjedt, radikális kimetszése csak a penis lecsupaszítása és herezacskóba bújtatása által lett volna lehetséges, amit a beteg nem kívánt. Ezt figyelembevéve, az épnek tűnő belső fitymalemezt és a penisbőr kisebb dorsalis részét meghagytuk, nagyobb részét a kötőszövettel együtt kimetszettük. A hímvessző borításához ventrálisan és oldalt a belső fitymalemezt használtuk fel. A műtét utáni szakban másodlagos sebgyógyulás közben saját felelősségére otthonába távozott. A kórszövettani vizsgálat során a bőr hámja hyperplasiát, kifejezett acanthosist mutatott, heveny és granulomatosus gyulladásos jelekkel. A hám alatti kötőszövet ödémásan fellazult, a mély dermisben kioldott zsírnemű anyagnak megfelelő szabálytalan üregek voltak megfigyelhetők.





2. ábra: A penisbőrt és a subcutist körkörösen, a barlangos testekig elpusztító ismeretlen eredetű gyulladásos folyamat
3. ábra: Duzzadt, livid-foltosan szürkés, nekrotikus (cyanoticus) penisbőr, a tömött, megvastagodott subcutisban fehéres-sárgás folyékony vazelin

Heveny nekrotizáló gyulladás (Fournier-gangréna)

Lázzal, szepszissel járó heveny abscedáló gyulladás hozott létre súlyos szövetpusztulást 7 betegünkben.

Sz. L. 49 éves férfiben bármiféle előzmény nélkül a hímvessző napok alatt megduzzadt, vörössé, fájdalmassá vált, bőre kifekélyesedett. Klinikánkra már lázas, szeptikus állapotban került a beteg, az abscedáló folyamat a herezacskóra és a gátra is ráterjedt és a penis bőrén már nekrózishoz vezetett *(4. ábra)*. Azonnali onkotómiát végeztünk, az elhalt penisbőrt és subcutan szöveteket kimetszettük. Kiadós drenálás, antibiotikumok és a keringést javító gyógyszerek adása mellett a gyulladás megszűnt, a penis dorsalis felszínén visszamaradt bőrhiányt 2 hónap múlva a combról vett félvastag bőrrel fedtük (10).

S. M. 62 éves betegünk, bizonytalan gáti traumát követően a herezacskó és a gát fájdalmas duzzanatával, elszíneződésével, vizelési nehézséggel, lázzal jelentkezett. Az elesett állapotú, szeptikus férfibetegen a lividen elszíneződött, duzzadt herezacskó alsó felszínén és a gáton már feketés színű szövetelhalás volt látható. Átmeneti vizeletelterelés, necrectomia, a sebfelület nyitott kezelése mellett a helyi és általános gyulladásos tünetek megszűntek és a mintegy tenyérnyi hámhiányt a bal comb elülső felszínéből vett félvastag bőrrel fedtük.

K. F. 51 éves betegen periproctalis abscessus miatt sebészeti osztályon gáti onkotómia történt, majd a folyamat scrotalis progressziója miatt került klinikánkra. A lázas, szeptikus állapotban lévő betegen a gátra, herezacskóra és a penisgyökre terjedő, súlyos nekrotizáló gyulladásos folyamatot találtunk. A herezacskó és a gát széles feltárása során a herék és az ondózsinór épnek bizonyultak. Necrectomia, drenálás, helyi és szisztémás antibiotikumos, rheologiai és az acidosist is mérséklő Na-bikarbonátos kezelés mellett a gyulladás megszűnt. A scro-

tumbőr nagyrészt elpusztult és a fossa ischiorectalében is jelentős szövethiány maradt vissza. Ezek pótlását, a szabadon maradt herék beborítását a scrotumbőrből és a comb vastag zsírszövettel bíró bőréből képzett helyi lebenyekkel végeztük el.

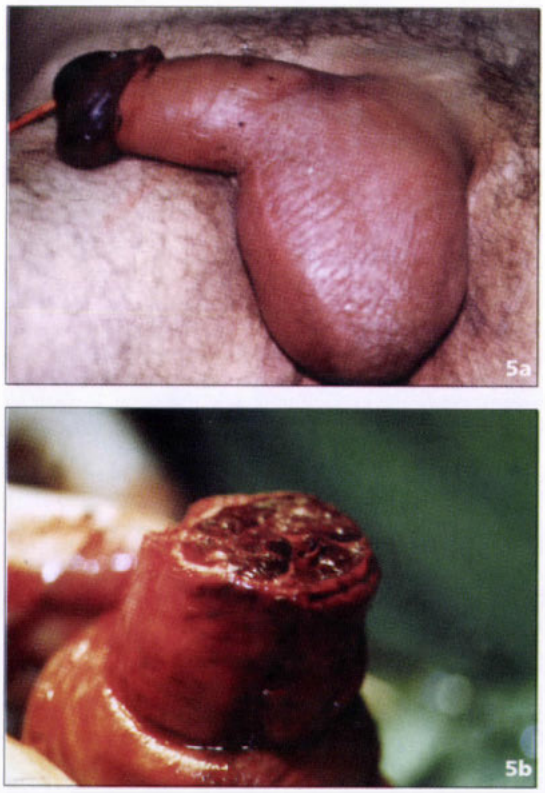
H. I. 66 éves, elhanyagolt higiénés állapotban lévő férfi állandó katéterét kihúzta. A húgycső sérüléséből kialakuló nekrotizáló gyulladás a penisről a herezacskóra is ráterjedve, súlyos szeptikus állapothoz vezetett. Klinikánkra kerülésekor a duzzadt, livid penis alsó felszínén a bőr már barnásfeketésen elszíneződött, foltokban levált, innen és a húgycsőből bűzös, eves váladék ürült. Az elülső húgycsövet a gátig felhasítottuk, az abscedáló szöveteket szélesen feltártuk, drenáltuk, a bőrszéleket a barlangos testekhez levarrva kétnyílásos urethrotomiát készítettünk és epicystostomiás vizeletelterelést alkalmaztunk. Szokásos antibiotikumos és keringésjavító kezelés mellett a folyamat gyógyult, az epicystostomia megszüntetése után a beteg a gáton történő zavartalan vizeletürítéssel távozott, később húgycső-rekonstrukciót nem kívánt.



4. ábra: Abscedáló, nekrotizáló gyulladás a penisen és a scrotumon

Három betegünkben priapismushoz társult a súlyos szövetpusztulás, közülük kettőben öninjekciózás (SCAT = sinus cavernosus autoinjection therapy) alkalmazását követően.

F. B. 60 éves férfibetegen előzmények nélkül fájdalmas és tartós merevedés jelentkezett, majd másnapra a fityma a makk mögé szorult, azzal együtt kékesszürkévé vált. Más intézetben priapismust és paraphimosist állapítottak meg. A fitymát dorsalisan bemetszették és a barlangos-testeket ismételten megcsapolták, átmosták, véralvadásgátlókat alkalmaztak. Az elvégzett hematológiai vizsgálatok negatív eredményt adtak. A tünetek fellépte után 3 nappal lázas, szeptikus állapotban került klinikánkra. Ekkor a makk már elfeketedett, hámja érintésre lemállott, a hímvessző semiflaccid állapotban, a penis- és scrotumbőr duzzadt, vörös és fájdalmas volt *(5/a. ábra)*. Doppler-vizsgálattal a penisben számottevő véráramlást nem tudtunk kimutatni, ultrahanggal a kismedencében kóros terimét nem találtunk. Még felvétele napján sürgősséggel műtétet végeztünk: a penis csonkolását a makk alatt kezdve, szalámi-metszésekkel, lépcsőnként hajtottuk végre, nem ismertük ugyanis a nekrózis pontos kiterjedését, határát *(5/b. ábra)*. Szemmel épnek tűnő barlangostestet a penisgyöknél sikerült elérnünk, a penist itt csonkoltuk. A szivacsos állomány nekrózisa azonban a bulbusig terjedt, ezért egy gáti metszés segítségével a húgycsövet a bulbusig kimetszettük. A bulbosus ép húgycsővéghez scrotoperinealis bőrlebenyt lehajtva gáti urethrostomát készítettünk. A herezacskó és a gát kiadós drenálása, Braunolos öblítés, antibiotikumos, intenzív terápiás kezelés mellett szepszise megszűnt, a seb elhúzódva gyógyult.



5. ábra: Ismeretlen eredetű priapismushoz társuló paraphimosis, sec. infekció. **(a)** Elhalt makk és fityma, valamint a hímvesszőről a herezacskóra is ráterjedő phlegmonosus – abscedáló gyulladás. **(b)** Metszési felszín a penis középső harmadában: a gyulladásos penisbőr, subcutis és megtartott tunica albuginea alatt a szövetelhalás a barlangos testekben és a húgycsőben folytatódik

K. J. 55 éves cukorbeteg férfi, rendszeres intracavernosus papaverin-injekciózásban részesült, önkezű szúrással. Egy öninjekció után 24 órás priapismus, a szúrás helyén pedig bőrpír, majd lázas állapot jelentkezett. Három nap múlva a beteg felvételre került klinikánkra szeptikus állapotban. Felvételkor a duzzadt, semiflaccid hímvesszőben a jobb oldali corpus cavernosumot kitöltő tályogot találtunk, mely a barlangostest scrotalis és gáti szakaszára is ráterjedt. Antibiotikus (Klion + aminoglikozid) és keringésjavító (RL, Haes) gyógyszerelés, epicystostomiás vizeletelvezetés mellett többszörös onkotómiát végeztünk. Műtét közben világossá vált, hogy a jobb oldali barlangostest teljesen elpusztult. A cukoranyagcsere természetesen felborult, ennek rendezésére belgyógyászati intenzív osztályon került sor. A többhetes általános és helyi antibiotikus kezelés után csak lassan gyógyult. A torzult, zsugorodott hímvesszővel a beteg szexuális életre alkalmatlanná vált.

R. J. 35 éves beteg, szexuális teljesítményével elégedetlen volt, ezért papaverin-öninjekciózásra tanították meg. Priapismus után néhány nappal került klinikánkra, súlyos szeptikus állapotban, a penisre, scrotumra, gátra terjedő, a jobb oldalon beolvadó cavernitisszel. A vizelési képtelenség miatt epicystostomát készítettünk, a tályogot feltártuk és kiürítettük, valamint jól öblíthető dréneket helyeztünk el. Antibiotikus, rheologiai kezelés mellett a beteg néhány nap alatt láztalanná vált, de a penis jobb oldalán a bőrhiány torzító heggel gyógyult. Ezt a heget kimetszettük és a herezacskóról elforgatott bőrlebennyel fedtük. A bőrheg megoldása után a penis egyenes lett, a corpus cavernosum szivacsos állománya azonban úgy elpusztult, hogy tapintással, UH-vizsgálattal is „üresnek" éreztük. A penis nemi életre alkalmatlanná vált, ezért protézis beültetését javasoltuk, ezt azonban a beteg nem kívánta.

Megbeszélés

A penis *artériás keringésének csökkenése* erekciós zavart okozhat, szövetelhalásos következmény észlelése azonban irodalmi ritkaság. A symphysist roncsoló és a penisereket elzáró vesedaganat-áttét esete arra hívja fel a figyelmet, hogy minden, nem egyértelműen tisztázott szövetpusztító penisfolyamat mögött igyekezzünk kismedencei penisgyöki elváltozásokat is keresni, erre nem csupán a szűrővizsgálat jellegű ultrahangot, hanem esetleg akár az invazív angiográfiát is igénybe venni.

A művesekezelés alatt álló, majd veseátültetésen átesett betegben észlelt penisnekrózis egyértelműen magyarázható a tercier hyperparathyreoidismus talaján kifejlődött kisérkalcifikációval, ischaemiás nekrózissal. Betegünk világosan észlelte a makkon megjelenő előbb livid, majd szürkés foltokat – melyek később megfeketedtek. Veseelégtelenségben kifejlődött másodlagos hyperparathyreoidismus okozta érgyulladás és meszesedés vezetett multiplex penisnekrózishoz *Jhaveri* 5 esetében is (8). *Bour* (3) két betegében cukorbetegség és veseelégtelenség együttes fennállásakor jött létre penisnekrózis, de a fenti két betegség talaján kialakuló katéter-urethritis okozta fertőzés is vezethet szövetpusztuláshoz. *Frydenberg* (7) esetében a diabeteses kisérbetegség egyedül okozott peniscsonkolást igénylő nekrózist.

A merevedési zavarok érrekonstrukciós műtéti kezelését jelentő penis-revascularisatio után létrejövő keringési zavar rendszerint csupán átmeneti duzzanatot okoz a penisben. A kialakult szövetelhalás esetünkben a makk nagy részén csak felületes nekrózist okozott, mely a hám leválása után regenerációval gyógyult. Csak a makk csúcsán mélyreterjedő nekrózis és hegesedés rövid húgycsőszűkületet eredményezett, melyet végül is egy kiadósabb meatotomiával sikerült megoldanunk.

A súlyos szövetpusztuláshoz vezető *idült gyulladás* rendszerint valamilyen hajlamosító betegség alapján fejlődik ki a penisen. Betegeink között 2 esetben (D. A., K. Gy.) az idült nekrotikus gyulladás kiváltó okára, hosszú időn át terápiarezisztens voltára magyarázatot adni nem tudtunk. Egyikükben ugyan Trichomonas és Ureaplasma tenyészett ki a sebváladékból, ezt a húgycsősipoly fennállása magyarázhatja, a súlyos szövetkárosodásért azonban felelőssé nem tehetők. Közös volt a két betegben a mezőgazdasági tevékenység, de következetesen kimutatható és a súlyos szövetpusztulásért egyértelműen felelőssé tehető kórokozót egyikben sem találtunk. Csak a sebészi kimetszésekkel kiegészített helyi kezelésre szorítkozhattunk – végül is eredményesen.

A női mell megnagyobbítására használt paraffin szövetidegen volta ismert. A paraffin-granuloma progresszív szövetpusztító jellegét saját betegünkben a hímvesszőben és a herezacskóban figyelhettük meg. A subcutisban szétterjedt folyamat csak palliatív megoldást tett lehetővé. Vazelin befecskendezése hasonlóan idült granulomatosus gyulladás formájában hoz létre subcután szövetpusztulást, esetünkben azonban a beteg által otthonában végzett bemetszések következtében létrejövő fertőzéses folyamat is súlyosbította a képet. Nyilvánvaló, hogy a radikális megoldás a penis és a közeli herezacskó bőrének a zsírszövettel, fascialemezekkel történő teljes kimetszése révén lett volna lehetséges, ettől azonban a beteg elzárkózott. A folyamat további progresszióját már nem állt módunkban megfigyelni, illetve kezelni.

A hímvesszőben *hevenyen kialakuló, lázzal, szepszissel járó súlyos nekrotikus gyulladás* a klinikai kép és a subcutisban tovaterjedő beolvadás alapján eseteinkben a Fournier-gangréna különböző súlyosságú fokozatainak felelt meg, melyet névadója épp a penisre lokalizálva írt le (6). Hazánkban elsőként *Nyárádi* (13), majd *Siller* (15), *Török* (19) és *Fábos* (5) számolt be róla. A betegség sohasem idiopathiás, fertőzési kaput jelenthet a bőr, a húgycső, a prostata, a perianalis tájék vagy akár szisztémás infekció (1, 4). A betegség megjelenési formája, kiterjedése, a lefolyás súlyossága, függ bizonyos hajlamosító tényezőktől, ilyenek: az alkoholizmus, cukorbetegség, alultápláltság, szisztémás érbetegség, az immunrendszer károsodása (AIDS), daganatos leromlás (5, 16).

Betegeink között 2 esetben ismételt öninjekciózás során jutottak kórokozók a hímvesszőbe. Sz. L. betegünkben – egyéb adat híján – a fityma, ill. penisbőr felől, K. F. betegünkben pedig a perianalis tájékról bejutó fertőzést kell feltételeznünk. H. I. betegünkben az állandó katéter-urethritis mellett bekövetkezett húgycsőruptura jelentette a tovaterjedő fertőzés behatolási kapuját.

A hímvessző súlyos heveny keringési zavarával járó *priapismus* önmagában rendszerint nem vezet szövetelhaláshoz. *Khoriaty* (11) saját esetével együtt a világirodalomból mindössze 14 olyan esetet tudott összegyűjteni, ahol priapismushoz penisnekrózis társult. A szövetpusztulás elősegítő tényezőjeként a priapismus kezelésekor bejutó helyi fertőzést, nyomókötést, húgycsőkatétert, a barlangostest kötés és katéter közötti ischaemiáját, ödémáját sorolja fel. F. B. betegünkben a priapismus okozta penisduzzanat talaján jött létre paraphimosis, mely a makk vérellátását tovább rontotta, s ez alapvetően ischaemiás nekrózist hozott létre. A dorsal incisio, a penispunctiók és a húgycsőkatéter azonban egyaránt fertőzési kapukat jelentett. A barlangostestekben tovaterjedő fertőzés a priapismus okozta pangásos, csökkent védekező készségű szövetekben hozott létre súlyos, nekrotizáló gyulladásos folyamatot. Figyelemreméltó, hogy a barlangos testek nekrózisa a penisgyöknél véget ért, a húgycsőé azonban továbbterjedt. Ennek magyarázatául a húgycsőbe helyezett katéter szolgált, mely a fertőzést közvetlenül vitte tovább proximál irányba. Priapismusban helytelen a húgycsőkatéter használata, a vizeletelvezetést epicystostomiával ajánlatos megoldani.

Priapismussal együtt járó penisnekrózis Syncumar adását követően is előfordul, létrejöttében heveny keringési zavar, a kapillárisok thrombosisa játszhat szerepet. *Nyárádi* (14) számolt be egy esetről, *Barkley* (2) az irodalomban sajátjával együtt mindösszesen 7 esetet tudott összegyűjteni. A tünetek 1–5 napos kumarinszedés után jelentek meg, a gyógyszer elhagyása a nekrotikus folyamat megállását eredményezte.

A merevedési zavar kezelésében alkalmazott öninjekciózás (SCAT) után kialakuló priapismus rendszerint könnyen megszüntethető és nem jár nekrotizáló gyulladással. A két betegünkben kialakuló súlyos szövetpusztulásban nyilvánvaló a szúrással bejutó fertőzés szerepe, egyikükben a cukorbetegség csökkent védekező készséget is jelentett. Elgondolkodtató, hogy 35 éves fiatal férfibetegünk elmondása szerint, hetente egyszer otthon zavartalanul közösült, s csak egy másik partner napi többszöri igényeinek engedve vállalkozott az injekciós kezelésre, melynek következtében, életveszélyes szepszisből gyógyulva, penisével már semmiféle szexuális tevékenységre nem képes.

A penis-injekciózás nem elhanyagolható veszélyessége, a szövetpusztulással járó folyamatok kocázata az andrológusok, urológusok fokozott felelősségére, az egyéni kérések el-

bírálásának mérlegelésére hívja fel a figyelmet. A két esetünkben észlelt súlyos penisnekrózis és életveszélyes szeptikus állapot, felhívja a figyelmet arra, hogy a SCAT-kezelés előtt a fertőzéses szövődményre is kiterjedő részletes felvilágosítás szükséges, és az öninjekciózás során a sterilitás szabályainak szigorú betartása rendkívül fontos.

A magas mortalitású (5, 17), életveszélyes szepszissel járó heveny nekrotizáló gyulladás (Fournier-gangréna) valamennyi esetében sikerült a folyamatot megfékeznünk, beteget nem veszítettünk el. Az azonnali onkotómia, necrectomia, széles feltárás, drenálás és esetleges epicystostomiás vizeletelterelés mellett intenzív kiegészítő kezelést alkalmaztunk: széles spektrumú, az anaerob baktériumokat is gátló antibiotikumokat, a mikrocirkulációt javító hemodilúciót, rheologiailag aktív infúziókat.

A penis különböző szövetféleségeinek pótlása a nekrotikus folyamat megállása, a másodlagos gyulladás megszűnte után jöhetett szóba. A szövetpusztulás kiterjedése megszabta a rekonstrukció lehetőségeit. A penisbőrt a herezacskóról vett helyi lebenyekkel vagy szabad félvastag bőr átültetésével pótoltuk. Húgycsőpótlásra helyi bőrlebenyeket alkalmaztunk (9, 10).

A különböző okból létrejövő, ugyanakkor ritkán előforduló szövetpusztulások megelőzésére egységes szempontokat nehéz megadni. A húgycső vagy a barlangostestek felől bejutó fertőzés megelőzésére az invazív beavatkozások (katéterezés, injekciózás) számának csökkentése, elkerülése, csak megfelelő aszepszis mellett történő alkalmazása kívánatos. Különösen veszélyeztetettek az alkoholista, dohányzó, diabeteses, veseelégtelenség vagy más ok miatt szisztémás érbetegségben szenvedő betegek.

Köszönetnyilvánítás: Az angiográfiás vizsgálat elvégzéséért és a kemoembolizálásért Engloner László professzornak (Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika) tartozunk köszönettel.

IRODALOM: 1. *Adams, J. R., Mata, J. A., Venable, D. D. és mtsai:* Fournier's gangrene in children. Urol., 1990, *35,* 439–441. – 2. *Barkley, C., Badalament, R. A., Metz, E. N. és mtsai:* Coumarin necrosis of the penis. J. Urol., 1989, *141,* 946–948. – 3. *Bour, J., Steinhardt, G.:* Penile necrosis in patients with diabetes mellitus and end stage renal disease. J. Urol., 1984, *132,* 560–562. – 4. *Efem, S. E.:* The features and aetiology of Fournier's gangrene. Postgr. Med. J., 1994, *70,* 568–571. – 5. *Fábos Z., Smogyi L., Götz F.:* A Fournier-gangréna komplex kezelése. M. Urol., 1998, *10,* 335–344. – 6. *Fournier, J. A.:* Gangréne foudroyante de la verge. Semaine Med., 1883, *3,* 345–347. – 7. *Frydenberg, M.:* Penile gangrene: a separate entity from Fournier's syndrome. Br. J. Urol., 1988, *61,* 532–533. – 8. *Jhaveri, F. M., Woosley, J. T., Fried, F. A.:* Penile calciphylaxis: rare necrotic lesions in chronic renal failure patients. J. Urol., 1998, *160* (3 Pt 1), 764–767. – 9. *Kelemen Zs.:* Szövetragasztásos és plasztikai sebészeti módszerek kiterjesztése: GRF-ragasztó a szájsebészetben és helyreállító műtétek a külső nemi szerveken. Doktori Ért., Budapest, 1994, 37–45. old. – 10. *Kelemen Zs., Donáth A., Kálmán J. és mtsa:* A penisbőr pótlásának lehetőségei. Magy. Urol., 1992, *4,* 255–260. – 11. *Khoriaty, N., Schick, E.:* Penile gangrene: an unusual complication for priapism. How to avoid it? Urol., 1980, *16,* 280–283. – 12. *Melczer M.:* A hímtag üszkös fekélyeinek (ulcera gangrenosa penis) oka. Orvostud. Közl., 1944, *49,* 925. – 13. *Nyárádi A.:* A Fournier-gangréna klinikopatológiája. Urol. Nephrol. Szemle, 1985, *12,* 37. – 14. *Nyárádi A.:* Syncumar-nekrózis a pénisen. Urol. Nephrol. Szemle, 1986, *13,* 67–68. – 15. *Siller Gy., Brousil E., Kottász S.:* A férfi genitálék gangrénás gyulladása osztályunk anyagában. Urol. Nephrol. Szemle, 1988, *15,* 75–79. – 16. *Smith, G. L., Bunker, C. B., Dinneen, M. D.:* Fournier's gangrene. BJU, 1998, *81,* 347–355. – 17. *Stephens, B. J., Lathrop, J. C., Rice, W. T. és mtsa:* Fournier's gangrene: historic (1764–1978) versus contemporary (1978–1998) differences in etiology and clinical importance. Am. Surg., 1998, *59,* 149–155. – 18. *Tóth M., Kántor M., Meluzsin J. és mtsa:* Paraffinolaj penis bőre alá történő injiciálásának esete. Urol. Nephrol. Szemle, 1984, *11,* 12. – 19. *Török L., Ficsor E.:* Fournier-gangréna (a fasciitis necrotisans anogenitalis manifesztációja). Orv. Hetil., 1996, *137,* 2417–2419.

(Kelemen Zsolt dr., *Budapest,* Üllői út 78/b. 1082)

***Augustin:* Természetgyógyászati kézikönyv I–II.**
I. kötet: terjedelem: 336 oldal. Ár: 1760.– Ft.
II. kötet: terjedelem: 360 oldal. Ár: 2000.– Ft.

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

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

Springer

RITKA KÓRKÉPEK

Multiplex lymphomatosus polyposis – gastrointestinalis vérzés ritka esete

Vizer Gábor dr., Bárány László dr., Baranyay Ferenc dr.[1] és Iványi János László dr.[2]

Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Matoltsy András dr.)
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Baranyay Ferenc dr.)[1]
Vas Megyei Markusovszky Kórház, Szombathely, Hematológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Iványi János László dr.)[2]

A bemutatott 57 éves férfibeteg szurokfekete székürítés miatt került felvételre a belgyógyászati osztály gastroenterologiai részlegére. Az elvégzett felső pánendoszkópos vizsgálat a gyomor angulustájékának mintegy 4–5 cm nagyságú, polipoid, exulcerált tumorát, ill. a duodenum bulbusának multiplex polypusait találta. A vizsgálatkor vérzéses jelek már nem voltak észlelhetők. Ezt követően kolonoszkópos vizsgálatra került sor, mely a colon polyposisának megfelelő képet jelzett. Mind a colon és a duodenum polypusai, mind a gyomortumor szövettanilag köpenysejtes non-Hodgkin-malignus lymphomának bizonyult. A kiegészítő CT-vizsgálatok mediastinalis, retroperitonealis és mesenterialis érintettséget is igazoltak. A klinikum alapján a gastrointestinalis lymphoma primer vagy szekunder eredete nem volt eldönthető. Az irodalmi adatok alapján a gastrointestinalis lymphomák ezen szövettani típusa kemoterápiára többnyire rosszul reagál, a kórkép kedvezőtlen lefolyású. Esetükben az előrehaladott, klinikailag IIIAe stádiumú lymphomás betegnél az alkalmazott citosztatikus kezelés teljes remissziót eredményezett. A beteg fél éve panasz- és tumormentes, utánkövetése 3 havonta végzett fizikális vizsgálattal, laboratóriumi paraméterekkel, alsó–felső pánendoszkópiával és hasi–mellkasi CT-vizsgálattal történik.

Kulcsszavak: gastrointestinalis lymphoma, multiplex lymphomatosus polyposis, gastrointestinalis vérzés, köpenysejtes lymphoma

Multiple lymphomatous polyposis – rare case of gastrointestinal haemorrhage. The authors report a case of a 57 years old male patient, who was admitted to gastroenterology department with upper gastrointestinal haemorrhage. The urgent upper gastrointestinal endoscopy revealed an ulcerated polypoid tumor in the region of angulus of the stomach, and multiple polypoid lesions in the bulbar part of the duodenum. Upon this endoscopic appearance colonoscopy was performed, which revealed a polyposis syndrome in the colorectum. Computer tomography detected mesenterial, retroperitoneal and mediastinal lymph node involvement as well. In this case the primary or secondary origin of the gastrointestinal lymphoma was not verifiable. According to literature data this histological type of the gastrointestinal lymphoma has poor response to chemotherapy, the prognosis is unfavourable. In this particular case the administered chemotherapy resulted in total remission at the lymphoma patient clinically staging III Ae. In the proper follow-up examinations of the patient upper and lower endoscopy, histology samples, laboratory parameters, computer tomography, and physical examination in every 3 months are the methods.

Key words: gastrointestinal lymphoma, multiple lymphomatous polyposis, gastrointestinal haemorrhage, mantle-cell lymphoma

A gastrointestinalis tractus lymphomáinak 95%-a non-Hodgkin-lymphoma, ezeket primer és szekunder formákra osztják (10). A non-Hodgkin-lymphomák 25–50%-a extranodalis eredetű, a leggyakoribb a GI manifesztáció, ezen belül az érintettség gyakorisági sorrendje gyomor-vékonybél-colon, appendix-pancreas (9). A primer intestinalis non-Hodgkin-lymphomának klasszikusan két formáját különítjük el: „western" típusú PI–NHL és az ún. IPSID (immunoproliferativ small intestinal disease) formát (11). A patológiai felosztás tekintetében utalunk *Isaacson* 1988-ban közzétett, ma is általánosan használt osztályozására. A GI lymphomák szövettani jellemzői a MALT-típustól eltekintve, nem különböznek a nodalis lymphomákétól, B- vagy T-sejtes eredetűek, alacsony/intermedier és magas malignitású, ill. follicularis és diffúz formái ismeretesek (7). Relatíve ritka a köpenysejtes (mantle cell lymphoma) forma, amely az irodalom szerint a citosztatikus kezelésre rosszul reagál, a kórkép kedvezőtlen lefolyású (2, 6, 8).

A multiplex lymphomatosus polyposis (MLP) a GI tractus különböző, gyakran egyszerre több szakaszán megjelenő, polyposus laesiókkal és jellegzetes szövettani képpel kísért lymphomás megbetegedése (3). *Isaacson és mtsai* 1984-ben e ritka klinikopatológiai tünetegyüttest a primer gastrointestinalis lymphomák körébe sorolták, mint a köpenysejtes lymphoma extranodalis variánsát (5). A későbbi esetleírások alapján kiderült, hogy az MLP-ra jellemző GI-elváltozások és a társuló klinikai tünetek a primer nyirokcsomó-lymphomában szenvedő betegek követése során, a diagnózis megállapítása után hosszabb idővel is megjelenhetnek (2, 12). E formákat ma a gastrointestinum szekunder MLP-ának tartják.

Általánosságban a GI lymphomák mintegy 20%-ban járhatnak okkult vagy ritkábban manifeszt vérzéssel (4).

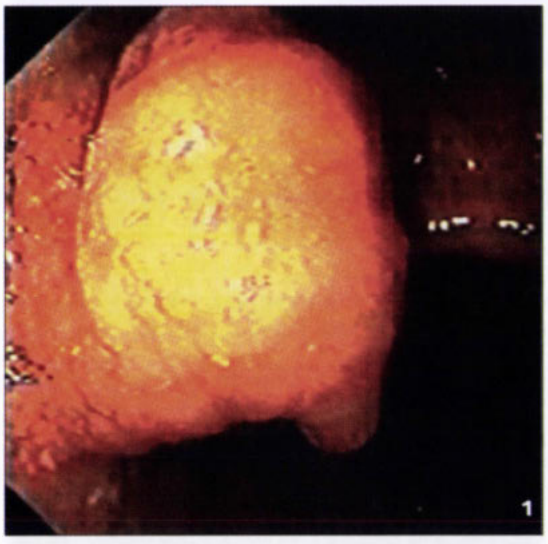
Ismertetésre kerülő betegünk e ritka kórkép ritka tünete miatt jelentkezett orvosnál. Esetünket közlésre érdemesnek tartjuk azért is, mert az irodalmi adatoknak ellentmondva az alkalmazott kemoterápia mellett a lymphoma teljes remisszióját sikerült elérnünk.

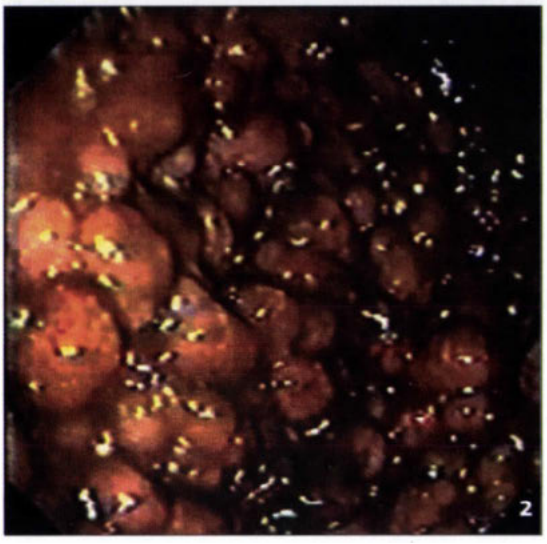
Rövidítések: GI = gastrointestinalis; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PI–NHL = primer intestinalis non-Hodgkin-lymphoma; MLP = multiplex lymphomatosus polyposis; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Oncovin, Prednisolon

Esetismertetés

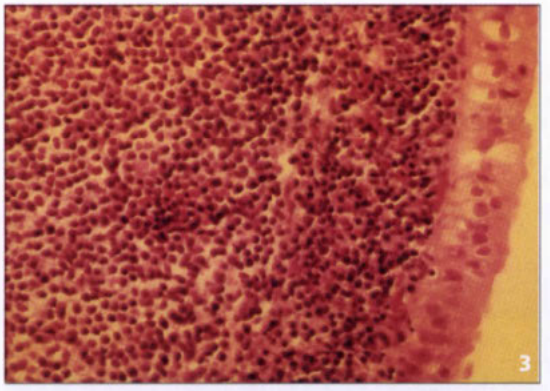
T. J. 57 éves férfibeteg 1999. áprilisában melaena miatt került felvételre osztályunk gastroenterologiai részlegére. Anamnézisében appendectomia, trauma miatti bal oldali szemműtét, húgyhólyagkövesség, kőzúzás, urethra strictura miatti műtét, ill. 1996. óta ismert és kezelt hypertonia szerepel. Betegünknél 1998. februárjában nyaki lágyrész-ultrahangvizsgálat történt, mely a tapintási leletnek megfelelően jobb oldali submandibularis, submentalis és a nyaki régiókban patológiás méretű nyirokcsomókat igazolt. További vizsgálatok ekkor nem történtek.

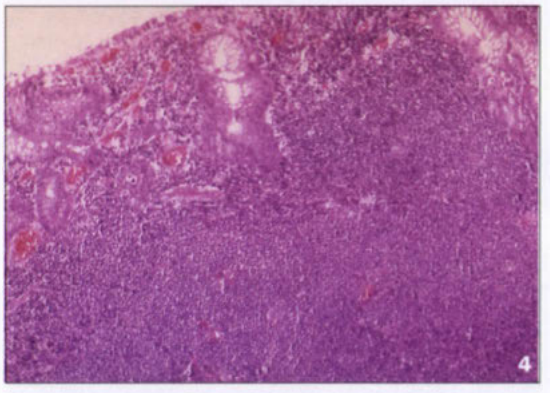
A felső gastrointestinalis vérzés miatti vizsgálatnál a fizikális statusából kiemelendők a nyakon és a supraclavicularis régióban mindkét oldalon tapintható 1–2 cm átmérőjű kemény, mobilis nyirokcsomói, obesitasa, szubkompenzált keringése, epigastrialis nyomásérzékenysége, rectalis vizsgálattal észlelt melaenája. Az elvégzett felső pánendoszkópos vizsgálat a gyomor angulustájékának mintegy 4–5 cm nagyságú polypoid exulcerált tumorát *(1. ábra)*, a duodenum bulbusának multiplex polypoid laesióit igazolta. Bár a vizsgálatkor vérzéses jelek nem voltak észlelhetők, a megelőző felső gastrointestinalis vérzés nyilvánvaló forrása a gyomor exulcerált tumora volt. Endoszkópos vérzéscsillapításra a fenti okok miatt nem volt szükség, parenteralis, majd orális savszekréciógátlót (omeprazol) alkalmaztunk. Ezt követően kolonoszkópos vizsgálatra is sor került, mely colonpolyposisnak megfelelő endoszkópos képet mutatott *(2. ábra)*. Mind a colon és a duodenum polypjai, mind a gyomor polypoid tumora, mind a nyaki nyirokcsomó szövettani vizsgálata köpenysejtes eredetű non-Hodgkin malignus lymphomát igazolt *(3–5. ábrák)*. A lymphomás szövetek csaknem teljes számban kis lymphocytákat tartalmaztak monomorf megjelenéssel. A szabálytalan sejtmagokat tartalmazó sejtelemek száma csekély volt. A nyirokcsomó szöveti képe nodularitást mutatott CD20-pozitív B-sejtekkel anélkül, hogy számottevő CD23-pozitív, centrum germinativum eredetű sejt-

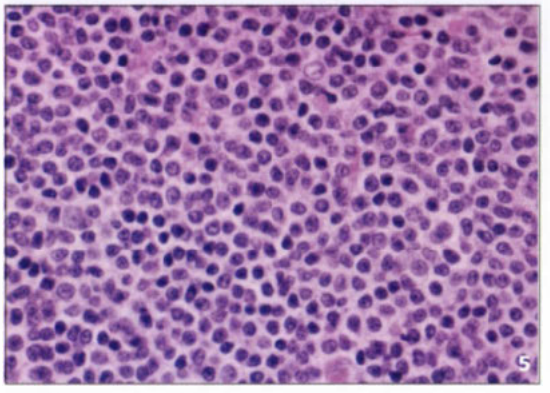




1. ábra: A gyomor angulustájékának polypoid tumora
2. ábra: A colon (szigmabél) polypoid laesiói







3. ábra: A gyomorpolypus metszetében a nyálkahártya alatt közvetlenül, tömeges kis lymphocytákból álló lymphomás infiltráció figyelhető meg
Hematoxylin-eosin, 200×
4. ábra: A colonpolypus metszetében is a gyomorban látott kissejtes, elmosottan nodularis, mérsékelt malignitású lymphomás infiltrátum látható
Hematoxylin-eosin, 200×
5. ábra: A nyaki nyirokcsomó metszetében monomorf megjelenésű, kissejtes lymphocytás infiltrátum, mely éretlenebb, blastos sejtelemeket nem tartalmaz
Giemsa, 400×

elemet tartalmazott volna. A köpenysejtes lymphoma fennállását az is alátámasztotta, hogy centroblastok, immunoblastok nem látszottak, sejtosztódás nem volt és a lymphomás sejtek proliferációs aktivitása (Ki-67 intranukleáris szöveti pozitivitás) alacsony, 10% alatti volt. A köpenysejtes eredet mellett szóltak további immunhisztokémiai vizsgálatok (CD5-negativitás, a CD43 gyenge, a Cyclin D1 erős pozitivitása).

Összességében a szöveti-immunhisztokémiai vizsgálatok mérsékelt malignitású, köpenysejtes malignus lymphoma lymphocytás nodularis formáját igazolták multiplex intestinalis lymphomatosus polyposissal.

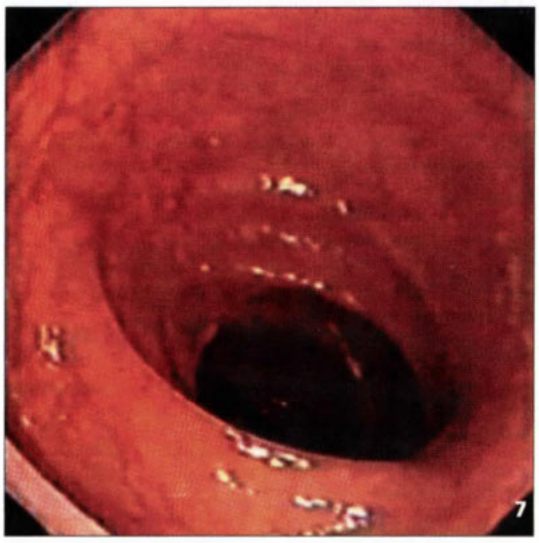
A betegnél enterográfiás vizsgálat is történt, mely a duodenum fent említett részének elváltozásain kívül egyebütt vékonybél-érintettséget nem igazolt. A csontvelő biopsziás vizsgálatai lymphomás infiltrációt nem igazoltak. A kiegészítő CT-vizsgálatok kiterjedt mediastinalis, mesenterialis és retroperitonealis érintettségre utaltak.

A betegnél hepatitis-B és C-vírus szerológiai vizsgálatok is történtek, negatív eredménnyel. Az irodalmi adatoknak megfelelően Helicobacter statusa is negatívnak bizonyult.

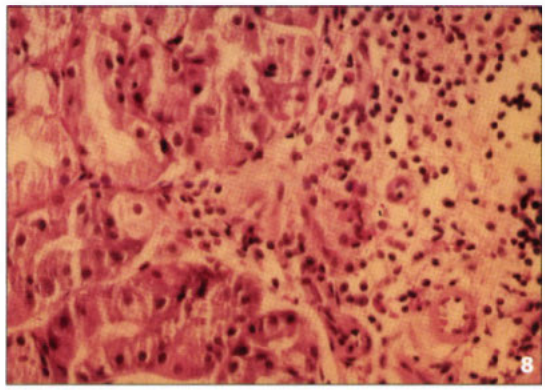
Esetünkben a MLP primer vagy szekunder eredete nem volt megállapítható.

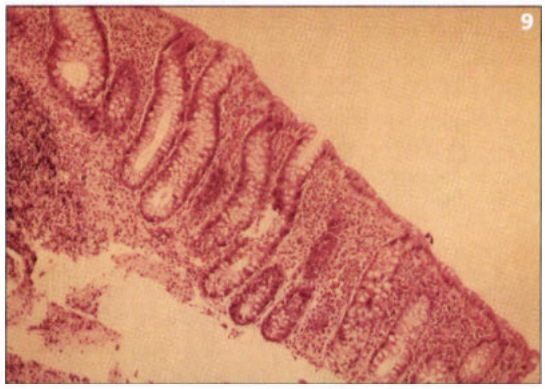
A klinikailag IIIAe stádiumú lymphomás betegnél 8 kúra CHOP kemoterápia a gastrointestinum tumormasszájának teljes regresszióját *(6–9. ábra)*, a mediastinalis, mesenterialis, retroperitonealis, nyaki és supraclavicularis nyirokcsomók eltűnését eredményezte. Orális antidiabetikumokkal uralható szteroid diabetes mellitus kialakulása mellett a beteg teljes panaszmentességnek örvend, 6 hónapja tumormentes. Utánkövetését 3 havonta végzett fizikális vizsgálattal, laboratóriumi paraméterekkel (We, vérkép, LDH, máj-vesefunkciók, vércukor stb.), alsó- és felső pánendoszkópiával és hasi-, valamint mellkasi CT-vizsgálattal végezzük.





6. ábra: A gyomor angulustájéka a kemoterápia után
Normál nyálkahártyakép
7. ábra: A colon (szigmabél) a kemoterápia után
Normál nyálkahártyakép





8. ábra: A kemoterápiás kezelés utáni kontroll gyomorbiopsziás minta metszetében lymphomás beszűrődés nem látszott
Hematoxylin-eosin, 200×
9. ábra: Kontroll vastagbél-biopszia metszetéből készült felvétel, mely a kemoterápia utáni normál nyálkahártyát mutatja
Hematoxylin-eosin, 200×

Megbeszélés

A multiplex lymphomatosus polyposis ritka klinikopatológiai tünetegyüttesét először *Cornes* írta le 1961-ben (3). Az irodalomban kevés közleményről olvashatunk. Bemutatott esetünk több tanulsággal szolgál. Kórházi felvétele előtt több mint egy évvel már ismertek voltak patológiás méretű nyaki nyirokcsomói, amelyek továbbvizsgálatára nem került sor. Manapság egy belgyógyász birtokában lévő modern képalkotó vizsgálatok nem mellőzhetik a pontos fizikális vizsgálat szükségességét. A fent leírt tapintható nyirokcsomók, ill. az endoszkópos képélmény alapján a disszeminált lymphoma klinikai gyanúja korán felmerült, mely jelentősen meggyorsította az egzakt diagnózis felállítását, ill. a staginghez szükséges kiegészítő vizsgálatok gyors elvégzését.

Esetünkben az MLP primer vagy szekunder eredete nem volt bizonyítható. A nodalis érintettség a gastrointestinalis tünetek előtt már egy évvel bizonyosan fenn-

állt, azonban az endoszkópos leletek is a folyamat GI manifesztációjának meglehetősen régóta meglévő voltát sugallták. A képi dokumentáció ezt erősíti meg. Az irodalmi adatok alapján köpenysejtes lymphománál ritkaságnak számít a gyomor, a duodenum és a teljes colorectum együttes érintettsége.

Az MLP szövettani képe mind a gastrointestinalis, mind a nyirokcsomó-biopsziában jellegzetes volt. Végig a nyálkahártya mucosájában és a submucosában az epitheliumot nem infiltráló, monoton lymphoid sejtekből apró, lymphocytás, mérsékelt malignitású, nodularis felépítésű infiltrátum látszott. Blastos sejtelemek, centrum germinativum sejtek nem voltak kimutathatók. Az immunhisztokémiai vizsgálatok (CD43 és Cyclin D1) pozitivitása is a lymphomasejtek köpenysejtes eredetét támasztották alá (1, 8).

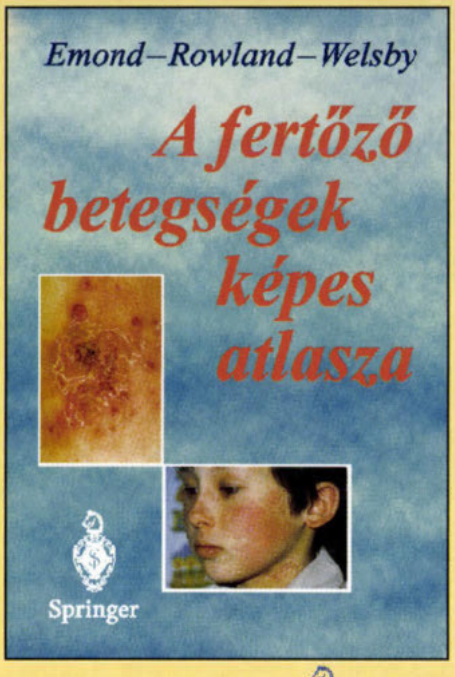
Az MLP kezelésével kapcsolatos tapasztalatok szerint a kórkép kedvezőtlen lefolyású, citosztatikus kezelésre rosszul reagál. Esetünkben a mérsékelt malignitású, nodularis, köpenysejtes lymphoma IIIAe stádiumában kuratív célzatú kemoterápiát indítottunk. A fent leírt séma mellett 8 hónapig tartó kezelésünk eredményeképpen betegünkben lymphomás érintettséget kimutatni nem tudtunk. Polypoid laesiói eltűntek, patológiás nyirokcsomói a képalkotó vizsgálatok alapján regrediáltak. Ehhez hasonló „sikertörténettel" az irodalomban nem találkoztunk. Az esetleírások terápiarefrakter lymphomákról, esetleg parcialis remissziókról szólnak. Az elért teljes remisszió mellett természetesen a beteg szoros nyomon követését, gondozását végezzük, relapsus esetén további kemoterápiát tervezünk.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők, köszönetüket fejezik ki Kelényi Gábor Professzor Úrnak a kórszövettani, immunhisztokémiai vizsgálatokban nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Banks, P. M.:* Newly recognized variant forms of non-Hodgkin lymphomas. Haematol. Oncol. Clin. N. Am., 1991, *5*, 935–952. – 2. *Bányai A., Illés Á., Nemes Z. és mtsai:* A gastrointestinalis tractus másodlagos lymphomatosus polyposisa nyirokcsomó lymphomában szenvedő betegekben. Orv. Hetil., 1996, *29*, 1591–1595. – 3. *Cornes, J.:* Multiple lymphomatous polyposis of gastrointestinal tract. Cancer, 1961, *14*, 249–257. – 4. *Döbrönte Z.:* A gyomorlymphoma endoscopos diagnosztikája. Orvosképzés, 1997, *6*, 358–360. – 5. *Isaacson, P. G.:* Gastrointestinal lymphoma. Hum. Pathol., 1994, *25*, 1020–1029. – 6. *Isaacson, P. G., MacLennan, K. A., Subbuswamy, S. G.:* Multiple lymphomatous polyposis of gastrointestinal tract. Histopathology, 1984, *8*, 641–656. – 7. *Iványi J. L.:* A gasztrointesztinális non-Hodgkin lymphomák klinikopatológiai sajátosságairól, a kezelés lehetőségéről. Orvosképzés, 1997, *6*, 353–357. – 8. *Lavergne, A., Brouland, J. P., Launay, E. és mtsai:* Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. An extensive histopathologic and immunhistochemical study of 12 cases. Cancer, 1994, *74*, 3042–3050. – 9. *Márkus B.:* Gasztrointesztinális lymphomák sebészi kezelése. Orvosképzés, 1997, *6*, 366–369. – 10. *Severson, R. K., Davis, S.:* Increasing incidence of primary gastric lymphoma. Cancer, 1990, *66*, 1283. – 11. *Szabó F.:* Primer intestinalis non-Hodgkin lymphoma. Orvosképzés, 1997, *6*, 361–364. – 12. *Triozzi, P. L., Borowitz, M. J., Gackermann, J. P.:* Gastrointestinal involvement and multiple lymphomatous polyposis in mantle – zone lymphoma. J. Clin. Oncol., 1986, *4*, 866–873.

(Vizer Gábor dr., *Nagykanizsa*, Fő u. 8. 8800)

Springer Tudományos Kiadó
KÖNYVAJÁNLATA



Emond-Rowland-Welsby:

Fertőző betegségek képes atlasza

A fertõzõ betegségek diagnosztikájában és differenciál-diagnosztikájában mind a mai napig különös jelentõséggel bír az inspekció, a sokféle tünet vizuális élménye. A világsikert aratott könyv magyar nyelvű változata szemléletes képek sorozatán keresztül mutatja be a napi gyakorlatban elõforduló, valamint néhány ritkább fertõzõ betegségnek a borõn és a nyálkahártyán jelentkezõ tüneteit. Az illusztrációkhoz csatlakozó rövid szövegrészek az egyes kórképek összefoglalását adják (etiopatogenezis, makro- és mikropatológia, tünettan, kórlefolyás, diagnosztika).
A könyv elsõsorban orvostanhallgatóknak és szakorvosjelölteknek nyújt segítséget a mucocutan tünetek közötti eligazodásban, a tapasztaltabb orvosokat pedig a ritkább vagy atípusos betegségek felismerésében segíti.
Jelen kötetünket minden olyan kezdõ és nem kezdõ szakembernek ajánljuk, aki gyógyító munkája során kapcsolatba kerül(het) fertõzõ betegségekkel.

Ár: 9300 Ft
Terjedelem: 440 oldal

Springer Tudományos Kiadó
1088 Bp., Múzeum u. 9. • 1463 Bp., Pf. 857.
Tel.: 266-0958 Fax: 266-4775 • E-mail: sprinkia@mail.matav.hu

A pesti császári és királyi helyőrségi kórház a kiegyezéstől a XIX. század végéig

A pesti helyőrségi kórház 1862-től azáltal, hogy a budai katonai kórház helyőrségi kórházstatust nyert és Kiscellt, mint tartalékkórházat ahhoz szervezték, elveszítette fő helyőrségi kórházi rangját, viszont 1870-ben a 16. számot kapta.

A pesti helyőrségi kórház a tárgyidőben a Ludoviceum egész épületét elfoglalta. Egy 1867. november 30-i jelentésből értesülhetünk az épület helyiségbeosztásáról.

Az *alagsor* helyiségei: az 1. számú 32 beteg fogoly és a 4 ápoló elhelyezésére szolgált, a 2. sz. betegszoba a politikai foglyoké volt 2 főre, a 3. számú 2 elmebeteg részére, a 4. számú 2 beteg nő részére 1 ápolóval = 38 beteg és 5 ápoló. A többi helyiség a gőzmosoda, raktárak, konyha, borospince, legénységi szoba volt.

A *földszint* 6 helyiségében legénységi kórterem volt 136 beteg elhelyezésére, egyben 2 elmebeteg kapott helyet, összesen 138 beteg és 11 ápoló részére. Itt volt az ügyeletes tiszti szoba, a főorvos szolgálati helyisége, a felvételi iroda, a parancsnok irodája és lakása, a fürdőnek 5 helyiség, továbbá egyéb irodák.

Az *I. emeleten* 15 legénységi kórteremben 247 betegágy volt és 20 az ápolók részére, ezen a szinten találjuk a laboratóriumot, a kórházi káplán lakását és az orvosi szobákat.

A *II. emeleten* 13 legénységi kórterem volt 331 ággyal, 24 ápolóval, 16 ágy volt a tiszteké, 4 egyágyas, 2 kétágyas és 2 négyágyas betegszobában, nekik ápolót nem rendeltek. Ezen a szinten volt még néhány szolgálati helyiség.

A kórház 770 beteg és 60 ápoló elhelyezésével számolt, négy részlegre osztva.

Télen 4, nyáron a felállított sátrakkal 5 betegosztály volt, így is szűk volt a hely (9).

Az uralkodó, I. Ferenc József a kiegyezés előtt, hogy a magyaroktól önkénteseket kérjen az 1866 nyarán kitört orosz–osztrák háborúhoz – amihez semmilyen magyar érdek nem fűződött – Pestre küldte a feleségét. A császárné fekete ruhában az Orczy kertben fekvő háborús sebesülteket is meglátogatta; ezek a lábadozók voltak (7).

1. táblázat: Az 1868. január 4-i létszám

Beteg legénység	765
Beteg tisztek	35
Összesen:	800 beteg
Állandóan ottlakók	5
Vezényeltek	
tisztek és orvosok	12
kisegítők	6
legénység	171
Összesen:	194 egészséges

A kiegyezés kapcsán az országgyűlés megszavazta az 1868. XL. törvénycikket a véderőről és az 1868. XLI. törvénycikket a honvédségről. Létrejött a magyar királyi honvédség. Megosztották az objektumokat és a katonatiszti állományt. Még ez évben a Ludoviceumot a magyarok visszakérték (10).

Új, megfelelő kórház építésének feltételei nem álltak rendelkezésre, ezért tíz évi használatra tervezett barakkok felállítását határozták el. Az építkezést 1871-ben, a helyi hatóság engedélye nélkül megkezdték az Üllői úton, a vámon kívül, ezért a város építési bizottmánya az eljárási rend betartására szólította fel a katonai illetékeseket (5).

A Ludoviceumban 1872. november 1-jén indult meg a magyar tisztképzés (11).

A kórház harmadik helye a mai Semmelweis Egyetem orvosi karának a helyén volt, vagyis a mai Orczy kerttől délre, a Haller út és az Üllői út sarkán, a mai VIII. kerület, Nagyvárad tér 4. helyén. Átnyúlt a mai Heim Pál Gyermekkórház területére az Üllői út 86. sz. ingatlanra; a főbejárat az Üllői úton volt.

Az új barakk-kórházat ismerteti az osztrák katonaorvosi lap, ezt rövidítve idézem.

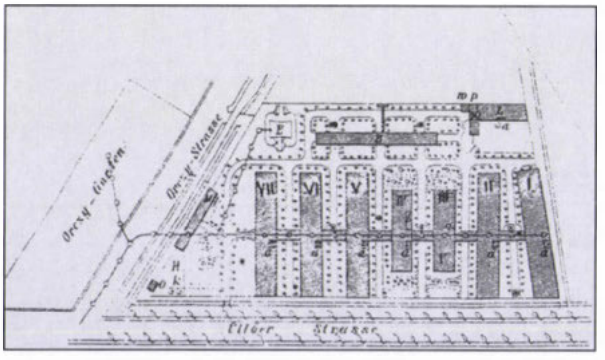
„A város vonalán kívül emelt barakkok a hozzájuk tartozó kerttel egy 140 öl hosszú és 80 öl széles, 11 200 négyszögöles területet kaptak 500 beteg elhelyezésére. Nyáron tetők vannak a beteg feleslegnek.

7 barakkot építettek párhuzamosan cca 4 1/2 öl távolságra egymástól, ezek 5 öl magasak, 5 öl szélesek. Az 1. számú 47 öl hosszú, ez a fertőző betegeké, a 2. 5. 6. 7. számú betegpavilon csak 44 öl hosszú. A 3. 4. sz. adminisztrációs barakkok 29 öl hosszúak, mind egy emeletes. A nagyobb betegszobákat nyugat felől süti a nap, a kisebbek keleti napot kapnak. Az 1888. évi rajzon látható a csatorna hálózat és a kiszolgáló épületek elhelyezése, valamint az is, hogy az épületeket folyosó köti össze egymással" (17) *(1. ábra)*.

Az 1870. évi norma 10 orvost juttatott a kórháznak.

A pesti helyőrségi kórház szervezési és ellátási elvei azonosak voltak az általam már ismertetett budaival (15).

Az 1878. évi helyzet: „Télen 572, nyáron 752 beteg gyógyulását szolgálja, amennyiben nyáron az öt egymástól elszigetelten álló barakkban rendesen meglevő 572 ágyon kívül még az Orczy kert elkülönített részén félereszű födél alatt 180 ágy szokott felállíttatni. Két külön barakkban az irodák, szolgálati szobák, a gyógyszertár, fürdőszoba, bonckamra, konyha stb. helyeztettek el. Évi betegforgalma 4500–5000 fő. Személyzete: 10 orvos, 2



1. ábra: Az Üllői úti katonai barakk-kórház

gazdasági tiszt, 1 katonai gondnok, 1 számvevő, továbbá 3 egészségügyi tiszt s egy egészségügyi szakasz. Rendes viszonyok közt egy egészségügyi legény 6 beteget ápol, míg egy másik 16 beteg körül egyéb kórházi szolgálatot teljesít (12).

1879. évben 48 oldalas házirend jelent meg, mely szabályozta a betegek és a beosztottak napi teendőit a két fővárosi helyőrségi kórházban (8).

Ennek a kórháznak az életét is érintették harci események. Az 1878. évi boszniai okkupáció alkalmából állományából is orvosokat kellett a helyszínre küldenie, majd a hazaszállított betegeket a kijelölt tartalékkórházában, az Üllői úti (Mária Terézia) laktanyában is még hónapokig ápolnia kellett. Ekkor mozgósították és behívták a tartalékos orvosaik egy részét is. Az ápolt betegek száma 1878-ban 7299 volt (13).

1882-ben a 16. sz. helyőrségi kórházban tartalékos gyógyszerész-gyakornok volt egy évig (Csontváry) Kosztka Tivadar (16).

A statisztikai jelentésben 1894–1897 között 9, 1898-ban 25 orvos ottlétét jelentették, 1894–1897 között 660, 1898-ban 640 ágyszám szerepelt (2).

Az 1879-ben megjelent szolgálati könyv: „Útmutatás az újonnan építendő laktanyák szervezésére" (Budapest, Légrády 1879.) külön fejezetet szentelt „Útmutatás az újonnan építendő betegápolóházak és csapatkórházak tervezése, a fennálló vagy átalakítandó épületek megbírálásának elveire való figyelemmel együtt" címmel (1–28. o.). Egyértelmű volt, hogy Pestnek új helyőrségi kórházat kell építeni. Az iratváltásból az derül ki, hogy a legfőbb akadály az volt, hogy a főváros vonakodott erre a célra telket átengedni. Éppen a század kilencvenes éveiben sikerült több, addig a városban levő katonai objektumot megszereznie és ezzel azt a több mint egy évszázados törekvését megvalósítania, hogy a városban minél kevesebb ott állomásozó katonaságot kelljen a lakosságnak elviselnie.

A 16. számú helyőrségi kórház új helyének kijelölése 1895-ben megtörtént az akkori VI. kerület Terézvárosban a Hungária út, Hajdú utca, Gömb utca és a Gyutacs utca által határolt 1684. és 1685. helyrajzi számú két parcella átengedésével. Ezt követően a város út- és csatornaépítést, utcamegnyitást végeztetett.

Az építés engedélyezését a budapesti császári és királyi katonai építészeti osztály 1726. számú iratban 1897. június 27-én kérte a fővárostól. Megfogalmazta azt, hogy az érvényes építési előírásokat betartja, az építkezést terv szerint 1899. július 1-jére kívánja befejezni. Első ütemben az adminisztrációs épület, az 500 fő legénységi és 25 fő tiszt részére tervezett betegpavilonok és a kocsiszín rajzát nyújtották be. 1898. február 16-án kértek engedélyt a kiszolgáló épületek megvalósítására, 1899. február 14-én pedig 3 db magasnyomású gőzkazán alkalmazására a fürdő, mosoda és fertőtlenítő, továbbá a konyha üzemeltetéséhez. Az eredeti terveket Rudolf Khittel budapesti katonai építési igazgató, Carl Brandtner katonai főépítészmérnök és az építési vállalkozó Grünwald Mór építőmérnök írták alá. A tervező neve nem derül ki az iratokból. Ez arra a gondolatra vezet minket, hogy egy meglévő (típus) tervet alkalmaztak (4, 6, 14).

A kórházat az akkor korszerűnek tartott pavilonrendszerben tervezték. A Hungária körúti főútvonal síkjában levő adminisztrációs épület kétemeletes, a VI. pavilon földszintes, a többi betegpavilon egyemeletes lett. Az épületeknek alagsoruk volt. Az adminisztrációs épületben kapott helyet a felvételi és a többi iroda, a patika és néhány lakás.

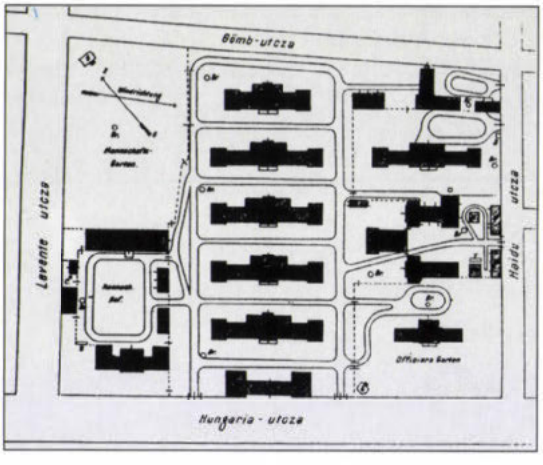
A pavilonok rendeltetése:

a) adminisztrációs épület
b) I. 100 sebészeti beteg
c) II. 80 belbeteg és 10 elmebeteg
d) III. 80 belbeteg és a fogolyrészleg 20 ággyal
e) IV. 100 szifiliszes beteg
f) V. 75 szemészeti beteg
g) VI. 30 fertőző beteg
h) VII. tiszti pavilon 5 elmebeteg és 20 egyéb beteg részére

A mellékelt rajz i-z felsorolásban megnevezi a kiszolgáló épületeket (1) *(2. ábra)*.

1899. augusztusban költöztették át a betegeket. A fővárosi tiszti főorvos engedélyezte, hogy a nem fertőző, lábadozó betegeket villamos vasúton szállítsák át az új kórházba (3).

A 16. számú helyőrségi kórház a XIX. század végén is a számára előírt katona-egészségügyi feladatok ellátását teljesítette. Több alkalommal új gyógyszer, új gyógyeljárás véleményezésére kapott megbízást, részt vett csapatorvosok, tartalékosok, ápolószemélyek kiképzésében. A mozgósítási tervben a budapesti kórházaiba egyetemi tanárokat, tanársegédeket tudott biztosítani. Tartalékkórházául az Üllői úti (Mária Terézia) laktanya és a közeli



2. ábra: A Hungária úti helyőrségi kórház

Vilmos főherceg tüzérlaktanya volt kijelölve. Ezek mozgósítási anyagát is tárolni, frissíteni, gondozni kellett.

1899-ben és 1900-ban 20 orvos ottlétét jelentették. Az 1900. évi tiszti névjegyzék szerint a parancsnoknak Josef Jeglinger dr. 1. osztályú főtörzsorvost, a beosztottaiként 3 törzsorvost, 2 fő 1. osztályú ezredorvost, 1 fő 2. osztályú ezredorvost, valamint 4 főorvost találunk az állományban, a többi orvos szerződéses polgári személyként állt alkalmazásban. A kórház 1899-ben 3474, 1900-ban 3858 beteget gyógyított.

Jelen tanulmány célja az volt, hogy a pesti katonai kórházról egykorú, levéltári anyag feltárásával eddig ismeretlen adatokat felderítsen és az igen gyér másodlagos irodalomban megjelent tévedéseket – forráskritika alkalmazása nélkül – helyesbítse.

A pesti helyőrségi kórház utolsó száz évéről a jogutód, a Magyar Honvédség Központi Honvédkórháza 1999. évben jubileumi emlékkönyvet készített, amely feleslegessé teszi számomra azt, hogy a kórház XX. századi időszakával foglalkozzam.

IRODALOM: 1. *Acham P.:* A katonai kórházak... épületeinek építéséről és berendezéséről. 1903. 186. o. Hadtörténelmi Levéltár, tanulmánygyűjtemény. – 2. *Budapest székesfőváros statisztikai évkönyvei* 1894–1900. – 3. *Budapesti Hírlap* 1899. 223. sz. aug. 13., 10. old. – 4. *Fővárosi Levéltár* IV/1407/b Bp. Szfőv. tanácsának iratai 1.19053/1895, III. 34209, 36690, 54338, 55751/1897. – 5. *Fővárosi Levéltár* Fővárosi Tanács. Építési bizottmányi ikt. szám: 3444/1871 és 3612/1871. (az utóbbi tanácsi száma: 43 484, kelte 1871. dec. 23.) – 6. *Fővárosi Önkormányzat* Központi Műszaki Nyilvántartó és Mérnöki Iroda Tervtára. XIII. ker., 27630 hrsz. iratcsomó. – 7. *Gerő A.:* Ferenc József, a magyarok királya. Novotrade, Zalaegerszeg, 1988, 118–119. old. – 8. *Hausordnung* für die beiden Garnisons-Spitäler in Budapest, Budapest Univers. 1879. Hadtörténelmi Levéltár a továbbiakban: HL. – 9. *HL. GK.* 1868-6A-7-10 – 10. *HL. GK.* 1868-6A-3 – 11. *HL. GK.* 1872-40-20617 – 12. *HL. GK.* 1878-84-27 és ua. 1878. 2953. sz. – 13. *HL. GK.* 1778-84-26 – 14. *HL. M. Kir.* VII/244. Katonai objektumok 304. sz. doboz. – 15. *Sági E.:* A budai katonai kórház 1789. évi alapításának és elhelyezésének története. Orv. Hetil., 2000, *141,* 1197. – 15/a. *Sági E.:* A budai katonai kórház szervezési adatai és működése 1950-ig. Orv. Hetil., 2000, *141,* 1359. – 16. *Schematismus* 1882. – 17. *Ulmer, K. K.:* Regimentsarzt: Die neuen Pest-Ofner Militär-Heilanstalten. Der Militärarzt VI. 15. (1872. aug. 20.) és ua. VIII. 6. (1874. márc. 27.)

Sági Erzsébet dr.

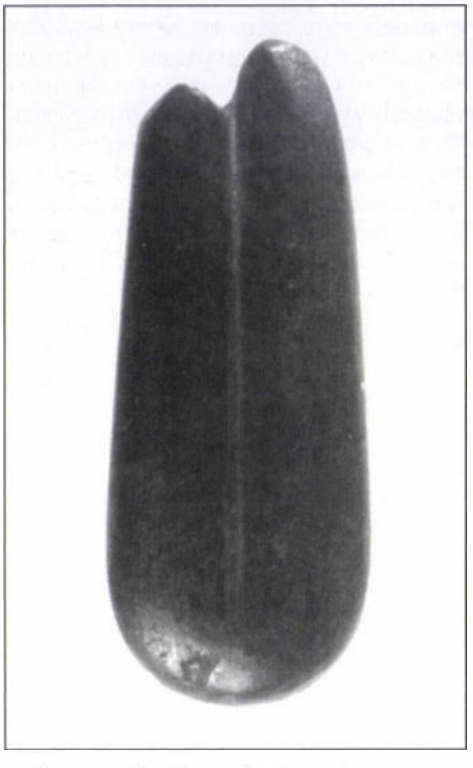
„Négy ere van a májnak" A májról alkotott anatómiai ismeretek az Ebers papiruszban

Az Egyiptomban legkorábbi, fennmaradt anatómiai utalások az Újbirodalom kezdeti időszakában (Kr. e. 1550 k.) lejegyzett, az archaikus nyelvi fordulatok miatt azonban annál jóval korábban, talán az Óbirodalom idején keletkezett Smith papirusz (3, 29) magyarázó-szövegeibe beépült részletek. Egyes helyeken szó szerint megegyeznek vele a nála körülbelül fél évszázaddal később lejegyzett, a hajdani eladó szerint azonos sírban talált – Ebers papiruszon (32) található, összefüggő traktátust képező fejezetek. Ez utóbbi orvosi papirusz 854–856 paragrafusa két, egymástól független, néha egymásnak ellent is mondó tanulmány kivonata lehet (23, 24). Az emberi test működését lehetővé tevő szervek tömör leírását, egymáshoz való viszonyát és működését tárgyalják. A papirusz szerkesztője minden bizonnyal két különböző hagyomány vagy iskola tudásanyagát jegyezte le. Egyik az elméleti képzés (1. traktátus): a test felépítése szerint, másik inkább a gyakorlati élet (2. traktátus): a fájdalom élettana szempontjából tekintette át az emberi szervezetet. A második traktátus mindössze 22 *metu*-t (=*mtw*, belső összekötő csatornák) ír le, és ezek valamennyien külső szervhez kapcsolódnak. A velük kapcsolatban említett tünetek kezelésére recepteket is közöl. Egy változata később a Berlini orvosi papiruszba (Kr. e. 1250 k.) (33) is bekerült. Az első traktátus elméleti jellegű. Összesen 46 *metu*-t tart számon, és egyes szövegekhez – a Smith papiruszhoz hasonlóan – magyarázatokat fűz (Eb 855), amelyek azonban néha a vonatkozó szövegrésztől elég távol esnek, sőt több esetben azokhoz egyáltalán nem is kapcsolódnak. Ezeket a glosszákat nyilvánvalóan a főszöveggel együtt másolták, tehát már annak lejegyzője vagy másolója is szükségesnek látta az egyes kifejezések magyarázatát. Ennek oka többféle is lehetett: régies, divatjamúlt nyelvi fordulat, aminek jelentése sokak számára már nem volt világos, vagy olyan szakszó, amely orvosi értelemben a megszokott, hétköznapitól eltérő jelentéssel bírt, esetleg egy speciális, többféle tényezőt is magába olvasztó jelenség meghatározására, egy tünetegyüttes megnevezésére szolgált. Az, hogy a glosszák gyakran nem kapcsolódnak az Eb 854-ben említettekhez, arra enged következtetni, hogy a másoló személy a maga szempontjából érdekes, a számára nem világos kifejezések magyarázatait szemezgette ki. Munkáját átnézve, vagy használat közben azonban tudásának újabb hiányára is rájött, ezért utólag is szúrt be rövid magyarázatot: 854c-re vonatkozó kommentárt. Ennek a glosszáktól eltérő jellege a korábbitól különböző forrásra enged következtetni. A májat az Ebers papiruszon olvasható 1. traktátus két szakaszában említik.

De mit is tudtak a májról? Létfontosságú belső szervnek tartották, amit a múmiából kivéve önállóan mumifikáltak, és egy isteni lény, az egyik Hórusz-fiú rendszerint az emberfejű Amszet *(1. ábra)* gondoskodására bízták, aki a kánon kialakultával Szelket istennő védelmét élvezte. Ennek szent állata a skorpió volt, papjai pedig a skorpió és kígyóméreg ellen tudtak hathatós orvossággal szolgálni. (A Brooklyni kígyászati papirusz 42. paragrafusa szerint a

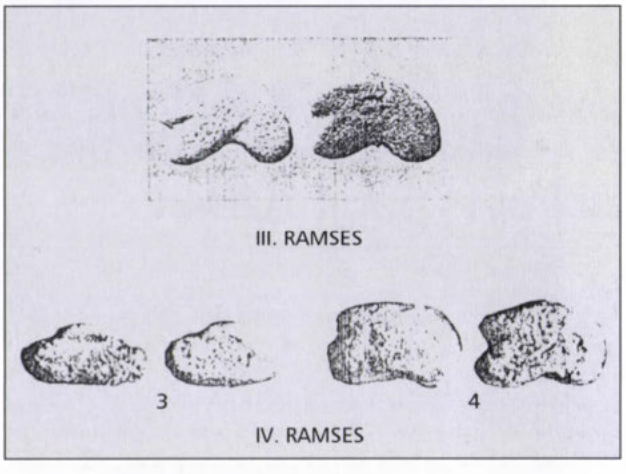


1. ábra: Amszet amulett
Szépművészeti Múzeum gyűjteménye,
M: 4,4 × 1,5 cm, üvegpaszta, római kor



2. ábra: A „két ujj" amulettje
Szépművészeti Múzeum gyűjteménye,
M: 7,6 × 2,9 cm, fekete kő, késői kor

kígyóméreg mindenüvé, még a májba is eljutott (22). Érdekes Amszet *(jmst)* és a máj egyiptomi neve *(mjst,* ejtsd: *miszet)* hangzásbeli hasonlósága, amely még az ánizs egyiptomi nevével *(jmst)* is összecseng. Egyes feltételezések szerint ennek felhasználása a mumifikálásban jelentős szerepet játszott (26). A belső szerveket, köztük tehát a májat is – de a vesét nem – a balzsamozó papok a has bal oldalán bemetszett vágaton keresztül húzták ki (13), amelyet a 21–22. dinasztia korában sokszor egy *udzsat* szem (12) formájú lapocskával takartak el (11, 18), majd a Késői Korban két kinyújtott ujjat ábrázoló amulett *(2. ábra)* került rá (11, 18). Az átlag egyiptomi ember talán még a máj létéről is megfeledkezett, mint ahogy az egyik anatómiai könyvben is mellőzték az összes belső szervet. Ha szóba került, valószínűleg a marhamáj mintájára képzelte el, amelyet miniatűr makett formájában számos újbirodalmi templom alapító leletében is elhelyeztek *(3. ábra)* (15, 16), és amelyet minden bizonnyal fogyasztottak is. Egyes esetekben a nyers májat gyógyításra is felhasználták [Eb 267, Eb 351 = L. 35 (pirított + kipréselt leve); disznó és teknős (mintha egymást helyettesítenék): L 40, szamár: Kah 1(friss), Eb 463 = H 148 (*d3d3* edényben főzik), fecske/galamb *(mn.t):* Eb 809.] (9).



3. ábra: A máj miniatűr modellje III. és IV. Ramszesz Medinet Habu-i alapító leleteiben, fajansz (16, 17)

A balzsamozó papok munkájuk során gyakran találkoztak emberi májjal, de a kanopusz edények *(4. ábra)* prototípus szövegei alapján (20, 31) funkciójának meghatározását nem tartották lényegesnek. Az esznai templom falán található, római kori Hnum himnusz (21) számos testrészt sorol fel, feladatkörüket is leírva. *„Hnum... (8) kötötte a vér folyását a csontokhoz, megformálta műhelyében keze műveként. Így mindenben benne van az élet lehelete. ..(10) megformálta az étkezéshez az ajkat, és a torkot a nyeléshez. Kialakította a nyelvet is a beszédhez, az állkapcsokat, hogy kinyíljanak, a nyelőcsövet az iváshoz, a torkot, hogy nyeljen és köpjön. A gerincet, hogy támasztékot adjon, a heréket, hogy mozogjanak, a kart, hogy erővel cselekedjen, a hátsót, hogy elvégezze feladatát. A nyelőcsövet, hogy faljon, a kezeket és ujjaikat, hogy elvégezzék munkáikat, a szívet, hogy irányítson, az ágyékot, hogy támogassa a hímvesszőt a nemzés aktusában, az elülső szerveket, hogy megemésszék a dolgokat, a hátsót, hogy telítsék a beleket, és hasonlóképpen, hogy kényelme-*



4. ábra: Kanopusz-edény
Szépművészeti Múzeum gyűjteménye, M: 38,4 cm, egyiptomi alabástrom, 26. dinasztia

sen üljön, és fenntartsa a beleket éjjel..." A fenti idézet alapján – a májat a belső szervekhez sorolván – az emésztéssel hozták kapcsolatba, de nem tartották fontosnak elkülönítését a többi belsőségtől. Annál érdekesebb, hogy egy, az év végi járványt okozó ártó szellemek ellen írt szövegben (Smith papirusz XIX, 2–14) viszont, a 18. dinasztia idején a szív mellett éppen a májat említik. Ozirisz, a halottak istene tartott rá számot. Az egyik 21. dinasztia korában divatos nyakban hordott, jóslatot tartalmazó amulett – papirusz szövege szerint pedig a *„máj gonosz vizétől"* kellett óvakodni (5).

A fáraókori orvosok anatómiai ismeretei, úgy tűnik elméleti jellegűek voltak, a gyógyítás során szerzett ismeretekből kikövetkeztetett elemekre épültek, azokból alkottak rendszert. Az ily módon szerzett tudás a modern anatómiai ismeretektől azonban jelentősen különbözött. Ezek szerint az emberi test éltető erejét a szív biztosította, amely a *met* szóval jelölt erek révén állt kapcsolatban a test különböző részeivel. Ezek a *metu* (többes szám) az anatómiai traktátusokban valószínűleg zömükben a vérerekkel azonosak, mivel a szív „beszédét", vagyis a szívverést lehet bennük hallani, de itt is van, amikor izomnak, bélnek, idegnek, ínnak tűnnek. Mindig párosával lépnek fel. Az erek száma a két orvosi iskolában eltérő, és bár valamennyi a *ḥ3tj*-szívből indul ki, útvonalaik különbözőek lehetnek és végpontjaik több eltérést mutatnak. Az 1. traktátusban két végpontjuk van, nevezetesen a *ḥ3tj*-szív és a végbél, és ezek között haladva a különböző irányokban érintik az egyes szerveket. A köztes állomásokat nem minden esetben sorolják fel. A 2. traktátusban a *mtw* szintén a *ḥ3tj*-szívvel (ejtsd: Khati) kötik össze a különböző szerveket, de egymáshoz való viszonyukról nem írnak. A máj az 1. traktátus két különböző helyén is feltűnik.

Az Ebers papirusz 854 1 paragrafusában (100,8–10) *(5/1. ábra)* a következőt tanították róla, mint a *szunu* orvos tudományának részét.

„Négy ere van a májnak. Ezek azok, amik vizet és levegőt adnak neki. Azután ezek azok, amelyek létrehozzák az összes szenvedését (a májnak), amikor vérrel nedvesítik be."

A szövegből kitűnik, hogy elképzeléseik szerint a májban víznek és levegőnek kellett lennie, ezek teszik szabályos működését lehetővé. A modern orvostudomány alapján a máj működését is lehetővé tevő vért éppen hogy károsnak ítélték meg ezen a helyen, hiszen legalábbis ennek az iskolának a véleménye szerint, attól betegedik meg a máj. A kutatók feltételezése szerint a 4 *metu*-t, a májartéria, máj- és portalis véna, valamint az epevezeték jelölésére szolgált (19).

A betegségre itt használatos szó, a *„ḫ3j.t"*. Középbirodalmi szövegekben fordul először elő és széles körben használttá vált, mint a *„szenvedés, kínlódás, fájdalom, betegség, jajgatás"* kifejezője, amely egyes esetekben speciálisan orvosi szakszóként is szerepel, valamely testrész betegségének a meghatározására. A szó töve az Óbirodalomtól előforduló *ḫ3j* – *„kimér, mérlegel"* igére megy vissza. A mögötte írt rosszat jelző madár negatív jelleget ad neki, míg a hozzá társuló rothadó bomlástermékekre használt jel fizikai, testi értelemre hívja fel a figyelmet. Ez gyakorlatilag, azt jelenti, hogy az illetőre kimért testi bajok kifejezője. Hogy ennek volt-e valamilyen konkrét orvosi, akkoriban jól elkülönített formája, ma már nem állapítható meg. A fenti szövegben ennek következtében csak annyi bizonyos, hogy a máj rendellenes működését fejezi ki, amely talán fájdalommal járt, bár ez nem biztos, hiszen az egyetlen, minden kétséget kizáróan májra vonatkozó, fennmaradt diagnózisban (Eb 188) sem beszélnek fájdalomról, csak a májműködés fájdalommentes zavarairól tudósítanak. Itt említik, mint nyilvánvaló tényt, hogy a has jobb oldalán helyezkedik el.

A másik következtetés, amely feltételesen levonható a fenti szövegből, a *„vérrel benedvesíteni"* szóból adódik. Ugyanezt a szót használták az öntözésre, locsolásra is. Ha valahová csak befolyik a víz, az megtelik, ha teheti megduzzad, majd egy idő után kifolyik. Hasonló kép jelenhetett meg az egyiptomi orvosok képzeletében, ezt a bekezdést olvasva. Az elmondottak gyakorlatilag a máj megnagyobbodását jelentik, amit tapintással valóban érzékelhettek is. A következő kérdés, miért éppen a vér okoz bajt. Ha elfogadjuk kiindulási pontnak azt az egyiptomi véleményt, hogy normál esetben víz és levegő kell legyen a máj ereiben, akkor az ártó folyadék szükségszerűen ettől eltérő lehet csak. Szinte magától adódik a szervezetben természetesen szerintük is megtalálható, a bajt, zavart okozó Széth isten jelenlétét felidéző, a sivatag vörös színére emlékeztető vér, amely mindig valamilyen negatív jelenség (például sérülés, orrvérzés, véres kiválasztás) következtében vált láthatóvá. Ez egyúttal a máj megbetegedésének isteni hátterét is megmagyarázhatta számukra.

Anatómiai szövegben még egy, nehezen értelmezhető helyen említik a májat, az Ebers papirusz 855 d (99,21–100,2) *(5/2. ábra)* bekezdésében, amely egy szívpanaszra vonatkozó szakszóhoz fűzött orvosi kommentár és egyúttal iskolapéldánya a fordítás következtében létrejöhető félreértéseknek. *Leca* szerint valószínűleg szívvisszhangot ír le a máj és tüdő hatására (17), *Bardinet* a *Menière*-szindrómát véli felismerni benne, mások pedig nem hozzák konkrét betegséggel kapcsolatba.

„Ami a bágyadtságot (3d) illeti, amely a ḥ3tj szívben keletkezett. Közeledés (ḫ3sf) az a tüdő és a máj végéig. Ami kijön: süketek (jd) neki a metu-i, le vannak esve; azután forrók/égnek. Ha az elmozdulás oldódik, esik (a láz?)."

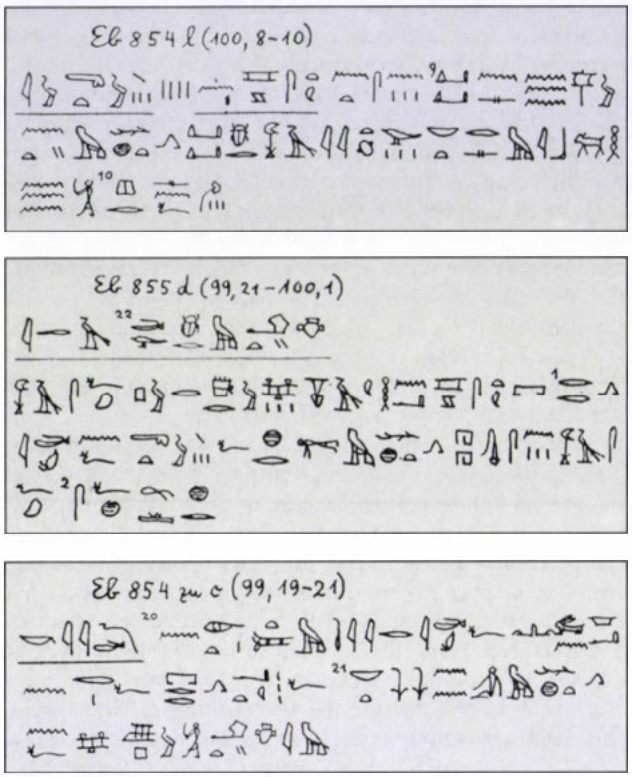
A magyarázandó kifejezés egy szimptóma, az *„3d"* nemcsak akkoriban, ma is sok fejtörést okoz. Maga a szó különböző értelmeket vehet fel, attól függően, milyen meghatározó jel áll mögötte (6): Jelentheti a

– *„krokodil"* állatot, vagy annak tulajdonságát, a *„dühös, mérges, haragos"* jelzőt, a *„gondoskodás"*-t vagy *„edény agyaggal kikenése"*-t, ha krokodil jel áll mögötte,

– *„rothadást, bomlást"*, ha a rothadó tojás követi és

– *„gyenge, erőtlen, bágyadt"*-tat, ha a lépő lábakkal együtt jelenik meg. Ez utóbbit csak a Középbirodalom korától ismeri az egyiptomi nagyszótár.

Bardinet véleménye szerint itt a szív *„haragos, dühös"* – orvosi értelemben rohamról van szó. Ha a krokodil jel állna mögötte, ezt nem is lehetne kétségbe vonni. Ebben a szövegben azonban a rosszat jelző madárral együtt szerepel, amiről a szótár nem tud. Westendorf a *„gyenge, bágyadt"* értelemmel fordítja. Ebben az esetben viszont a lépő láb jelét lehet a szó végén hiányolni. A lábas meghatározó jel azonban a szó létrejöttéhez egy lehetőséget vet fel: a nagyszótár elképzelhetőnek tartja, hogy a szó elején ejtett „jod" hang lekopott, és a korábbi j3d szó új variánsa lenne. Ezt az Óbirodalom korától használták, *„rálép, megjár"* jelentéssel. Ugyanezzel a hangalakkal és a rosszat jelző madár meghatározó jellel azonban találni itt egy másik szót is, a *„nyomorult, hiányt szenvedő, gyötör, kínoz, árt"* jelentéssel. Ezt a jelentéstartalmat szövegünkkel azonos időben, az Újbirodalom korától használták. „T" végződéssel ellátva az év szóval állandó kapcsolatot alkotott, járványos, ragályos betegséget jelentve, amelyet Szahmet istennő küld az emberekre. (A *j3d.t* azonosítása bizonytalan, gondolnak pestisre vagy himlőre, vagy általánosságban járványra [8, 14, 25].) A Westendorf-féle fordítás mellett szól a szövegkörnyezet is: a 855b az *ib* szív elárasztása miatt az egész test *ᶜmd* bágyadtságát írja le, a 855c az *jb* szív *šs* – fáradtságát magyarázza meg, míg a következő, 855e glossza az *jb* szív *ᶜmd* fáradtságát határozza meg. Ez utóbbi esetben ráadásul még a *ḥ3tj* szív *mtw*-inak némaságát is említi. Ebbe a környezetbe sokkal jobban illik egy petyhüdt, ernyedt állapot, mint egy heves kitörésekkel járó roham. Könnyen elképzelhető, hogy a fenti szövegben az írnok az egyébként láb meghatározó jellel írt, amúgy is negatív értelmű *3d* szóhoz a korábban használatos *j3d* mintájára annak madár meghatározó jelét írta, különösen, mivel annak fogalomköre is betegséghez kötődött, mint az itt szereplő kifejezésben, amely bizonyára nem volt egyértelmű, ha magyarázatra szorult.



5. ábra: Az Ebers papirusz 854 1, 855d és 854c-hez írt kommentár hieroglif átírása

A korabeli orvosok számára ezzel szemben egyértelmű volt, hogy a szív szóra mikor használják a *ḥ3tj* és mikor az *jb* kifejezést, míg az utókor komoly vitákat folytat ezzel kapcsolatban. Sokszor az orvosi szövegekben is teljesen azonosnak tűnnek, máskor a *ḥ3tj* részének tűnik az *jb*. Bizonyos jelenségek csak a *ḥ3tj*-val, mások csak az *jb*-bel állnak kapcsolatban, ugyanakkor közös szimptómák is előfordulnak. Bonyolítja a helyzetet, hogy az *jb* szív szájának, vagyis kezdeti részének tekintették a gyomrot. A kérdés tisztázása azonban nem alkotja ennek a dolgozatnak a tárgyát. Számunkra elég annyit tudni, hogy a törzsben a szíven kívül a gyomrot, tüdőt, májat, lépet, hólyagot, végbelet és altestet szokták említeni, és az állapotváltoztatás a tüdő és a máj végéig itt minden kétséget kizáróan a *ḥ3tj* szívre vonatkozik, amelynek *„az erei minden testrészhez elvezetnek"*, és amelyet a vizsgálószemély – kezét a beteg fejére, halántékára, kezére, *jb*-szívének a helyére, két karjára vagy lábára téve mérni tud, mivel a *ḥ3tj* szív *mtw*-jai beszélnek minden testrészben (Eb 854a).

Homályos azonban, milyen állapotváltozást takar a *ḥ3sf* szó. Teljes biztonsággal csak annyit tudni róla, hogy beteg állapotot jelez. Valószínűleg a *ḥsf* tőre vezethető vissza, amely botos ember vagy láb meghatározó jellel szokott előfordulni. Ez utóbbi esetben *„elhárít, elutasít, visszaterel, szembeszáll, feltartóztat, ellenáll, legyőz; véd; büntet"*; és a *„gyomor valamilyen beteg állapota"* (6, III. kötet 337, 2) lehet, míg a lábbal *„megfordul; közeledik, elé jön, örül"*. Itt a meghatározó jel azonban az említettektől eltérően egy szabálytalan idom, ami eleve arra utal, hogy a korábbiaktól különböző jelentéstartalommal kell számoljunk. *Grapow „kiívelésnek"* fordítja (9) az első előfordulásakor, de a szöveg végén már fordítás nélkül hagyja, *Westendorf* (30) mindkét helyen átveszi a *„kiívelés"* értelmet, *Bardinet* (1) a *„csavarodás"* (torsion) szóval adja vissza. A *ḥ3sf* szó tehát a szokásostól eltérő jelenséget ír le, az utána található *„végéig, határáig"* határozó alapján valamilyen mozgásra vagy nagyobb kiterjedésű közérzeti jelenségre utalva. Mivel egyébként a gyomor betegségeként is szokott szerepelni, itt is talán rá vonatkozik, vagyis a gyomor felfelé és jobb felé történő nyomását? vagy feszességét? jelölheti. Bardinet a torsio helyének meghatározása alapján felveti annak a lehetőségét is, hogy esetleg az itt megfeszült?, összerándult? *mtw* a rekeszizom volna.

A következmény a süketség. Bardinet a betegre vonatkoztatja. A tartalom a *„neki"* értelmezésén múlik. Mivel nem maradt fenn az a szöveg, amelynek a magyarázatára ez a glossza született, nem tudhatjuk, hogy említették-e

benne a páciens személyét. A főszöveg és a többi glossza ismert részei a testrészekre koncentrálnak, ezért valószínűbb, hogy itt is erre kell gondolni. A szerkezet nyelvtanilag tökéletesen vonatkozhat a megmagyarázandó szövegben szereplő *ḥ3tj*-szívre. Az így létrejött kifejezés azonban ugyancsak meglepő képzavar a mi számunkra. Hogy lehet egy szív süket? Úgy, ahogy a szem. Az Ebers papirusz 854c-hez (99,19–21) írt kommentárban *(5/3. ábra)* ugyanis ez olvasható: *„Másik mondás az egész szemnek, ha süket és nem nyitja ki a száját. Ami kijön: Az összes tagja gyenge, miután eljött neki az út(?). Befogadta azt ḥ3tj* szíve." Máshogy fogalmazva, szeme minden része elgyengült a *ḥ3tj* szív valamilyen anyaggal való telítettsége miatt. Akárcsak a már említett 854b-ben.

Az elemzett szövegben is végeredményben a *ḥ3tj* – szív elgyengüléséről van szó, amely az általa irányított összes *metu*-ban változást eredményez: először „megsüketülnek", vagyis legyengülnek, majd leesnek. Ennek értelmezése megint kérdéses. Mivel a *mtw* végpontjai rögzítve vannak, onnan teljesen nem tudnak elmozdulni, a szó szoros értelmében nem lehet szó esésről. De feltétlenül valamilyen elmozdulást, elváltozást kell feltételezni. Talán összeesnek? Vagy a vérnyomás hirtelen csökkenése okozza esésük érzetét? Westendorf arra gondol, hogy esetleg *„tétlenül fekszenek"*. Bardinet a *mtw* összeszűkülésére gondol, amely a *mtw*-ban szükséges áramlás zavara miatt átmeneti süketséget, hőhullámot, szédülést, esetleg ájulást okozhat. Ha ugyanis az ember *mtw*-i süketülnek meg, az esés és a forróság is az emberre – és nem a szívre – vonatkozik.

A következő jelenség a *hh „forró/forróvá válik"*. A láng meghatározó jellel írt szó alapjelentése az égető, forró lehelet, amely a szájból kijön, akár isten, király vagy kígyóról van szó, de jelenti a tűz forróságát is. Így itt sem választható szét a láz és az egész testen szétáradó égető érzés. A magyar nyelvben sokszor azt mondjuk, hogy ég a szem, amikor valaki lázas, perzsel valaki nézése, amikor koncentráltan figyel a másikra vagy ég a gyomra, ha elrontotta. Úgy tűnik, az egyiptomiak minden testrészükkel kapcsolatban így éreztek. A szövegből nem derül ki, hogy láttak-e összefüggést az esés és a forróság, ill. a „csavarodás" és forróság között. Bár egyik lehetőséget sem lehet kizárni, a szavak csupán az egymásutániság tényét rögzítették.

A paragrafus vége a normális állapot helyreálltát jelzi. Véleményem szerint itt egy hiányosan lemásolt, vagy erőteljesen lerövidített szakkifejezés áll, amit elégnek tartottak csak jelzésszerűen megadni, hiszen számukra éppolyan magától értetődőnek tűnhetett, mint például a gyakori *„éjjel a harmatnak kitenni"*, *„négy napig inni"* vagy *„milliószor kipróbált"* fordulat. Annyi bizonyosnak látszik, hogy a *ḥ3sf* oldásáról van szó. Utána két jel következik, amely az esni (*ḫr*) szóval egyezik, de a meghatározó jel hiánya bizonytalanná teszi ezt a jelentést. Így a túlzott tömörítés miatt ez a jelcsoport egyelőre nem értelmezhető teljes biztonsággal.

Az *3d* eset mindezek alapján, véleményem szerint a *ḥ3tj* szív kitágulását jelenti az alhasig (tüdő és máj vége), oly módon, hogy a beteg pulzusa nem mérhető, gyenge (*mtw* – i süketek), ugyanakkor a szokottnál mélyebben érzékelhetők a *mtw* (leesnek) és gyulladtak (forrók). A tünet egy idő után magától megszűnik. Eredetileg valószínűleg egy, a Smith papiruszon leírt esetekhez (2) hasonlóan bemutatott kezelésre vonatkozó szöveghez fűzött glossza.

Elképzelhető, hogy az emberi májjal kapcsolatban rendelkeztek más ismeretekkel is, további írott források hiányában azonban csak a képekhez fordulhatunk. Ábrázolások esetében két irányban tekinthetünk szét: a hieroglif jeleket és a képzőművészeti alkotásokat lehet megvizsgálni. Speciálisan a májat lerajzoló hieroglif jelet nem alkalmaztak. A máj szó leírásakor a szó végére többnyire *„hús"* jelet írtak meghatározó jelként, ritkábban egy, a veséhez hasonló formájú rajzot. Ugyanezt más anatómiai fogalmak esetében is alkalmazták: gyomor, tüdő, lép, hólyag, végbél, here, hátsó, jóllehet ezeknek a szerveknek az alakja erősen eltér egymástól. Az általánosan használt közös képjel az alaktól független közös tulajdonság alapján alakulhatott csak ki. Az onomasticonok (téma szerint csoportosított szócsokrok) írásában megfigyelhető, hogy egy-egy szócsoportot egyszerre látták el a meghatározó jelekkel: miután már egymás alá írták a tartalmi egységet képező szavakat mechanikusan mögéjük másolták. Mivel tudjuk, hogy az egyiptomiak szívesen rendszereztek az előfordulási hely alapján (7), itt a valamilyen módon a törzshöz kötődő belső szerveket összefoglaló jelentés tűnik a legkézenfekvőbb rendezési elvnek.

Képzőművészeti alkotásokon – szöveges forrásokhoz hasonlóan – ritkán találkozni májjal és azokban az esetekben is valószínűleg állati – valamilyen marha-félére lehet gyanakodni. A gyakran papi tisztséget is betöltő, írnoki képzésben részesült írástudó réteg marhamájjal találkozott a leggyakrabban. Sertést csak kivételes esetben áldoztak és egyébként is tisztátalan állatnak tekintették, amelyet lehetőség szerint messzi ívben elkerültek, a szárnyasok máját viszont, úgy tűnik, megbecsülték (4). Az orvosi receptekben és az áldozatok során említett máj között viszonylag gyakori a marhamáj.

Ha tehát egy óegyiptomi orvos az emberi májra gondolt, a következő ismeretekkel számolhatott:

– a máj a szervezet működéséhez alapvetően szükséges belső szerv;

– a has jobb oldalán helyezkedik el, a tüdő és a *ḥ3tj*-szív szomszédságában, ahol rajta kívül még a *„szív szája"*-t (a gyomrot) és a májjal átellenes oldalon a lépet különítették el;

– a *ḥ3tj*-szívvel négy *metu* kötötte össze. Ezekben egészséges állapotban levegő és víz áramlott;

– betegségét vérrel telítettsége okozta.

Elképzelhető, hogy ennél jóval több fogalmuk is volt róla, mivel több anatómiai könyv létéről is szólnak a források, de tartalmukról sajnos semmit sem tudunk.

A II. Ptolemaiosz fáraó korában élő egyiptomi pap, Manethón (Kr. e. 2. sz.) (28) a korábbi évkönyvíró hagyományokat folytatva, ám görögül írta meg hazája történetét. Bár a mű elveszett, számos töredék fennmaradt belőle, így az első uralkodókra vonatkozó feljegyzései is. Africanus tőle idézve írja, hogy az 1. dinasztia 3. uralkodója, Dzset király orvos volt és anatómiai könyvet írt. Az anatómiai rendszerezés, értelmezés tehát hosszú időre tekintett vissza Egyiptomban. Sajnos azonban a puszta ténynél többet nem tudunk a világ legkorábbinak tartható anatómiai művéről. Jó néhány évszázaddal később Clemens Alexandrinus (27) (Alexandriában Kr. u. 180 k. járt, halála Kr. u. 215 / 221–22.) szintén említ egyiptomi anatómiai könyvet: korában a tudományt 46 könyvben foglalták

össze az egyiptomiak és ebből a 6 orvosi tárgyú könyv a pasztophoroszokra (10) volt bízva. A műveknek szintén csak a címe maradt fenn:

37.: Az emberi test felépítése
38.: Betegségek
39.: Orvosi eszközök
40.: Orvosságok
41.: A szem és betegségei
42.: Nők betegségei

Nagy valószínűséggel ilyen könyvekből sajátították el az elméleti tudást a fáraókori orvosok is és valószínűleg az Ebers papiruszban található részletek is valami hasonló kézikönyv idézetei vagy kivonatai.

IRODALOM: 1. *Bardinet, T.:* Les Papyrus médicaux de L'Égypte pharaonique. Fayard, Paris, 1995, 95–96. old. – 2. *Blázovics A., Győry H., Fehér J.:* Orvoslás az ősi Egyiptomban. Orv. Hetil., 1999, *140,* 1471–1475. – 3. *Breasted, J. H.:* The Edwin Smith Surgical Papyrus. University of Chicago Press, Chicago, 1930. – 4. *Darby, W. J., Ghalioungui, P., Grivetti, L.:* Food: The Gift of Osiris. Vol. 1. Academic Press, London–New York–San Francisco., 1967, 334. old. – 5. *Edwards, I. E. S.:* Oracular Amuletic Decrees of the Late New Kingdom, Hieratic Papyri in the British Museum, Fourth Series, London, 1960, T. 1. Rs. 93. – 6. *Erman, A., Hermann, G.:* Wörterbuch der Aegyptischen Sprache, I–VI. Leipzig. 1926–1950. – 7. *Gardiner, H.:* Ancient Egyptian Onomastica, 1–2. University Press, Oxford, 1947, 17. és 18. old. 245, II. 324. old. – 8. *Ghalioungui, P.:* Medicine in Ancient Egypt. In Harris, J. E., Wente, E. F. An X-Ray Atlas of the Royal Mummies. Chicago–London, 1980. 66. old. – 9. *Grapow, H.:* Grundriss der Medizin der alten Ägypter, I–IX. Akademie Verlag, Berlin, 1954–1973, IV. 2. 82. old. – 10. *Győry H.:* Harpocrates körmeneteinek ábrázolása a terrakottákon. Studia Iuvenum in Honorem V. Wessetzky, Egyiptológiai Füzetek I., Budapest, 1983, 53–72. old. – 11. *Győry H.:* Egyiptomi amulettek. 1–2. A Sz. M. Egyiptomi Gyűjteményében található amulett-típusok régészeti elemzése. 3. katalógus. Budapest, 1993. Doktori disszertáció – 12. *Győry H.:* A gyógyító-ártó napszem, LAM, 1994, *4,* 498. – 13. *Hérodotosz:* A görög-perzsa háború. Ozirisz Kiadó, Budapest, 1998. II. 47, II. 85–88. fejezet – 14. *Hoenes, S. E.:* Untersuchungen zur Wesen und Kult der Göttin Sachmet. R. Habelt Verlag, Bonn, 1976, 42. old. – 15. *Hölscher, U.:* The Excavation of Medinet Habu, Vol. II. The Temples of the Eighteenth Dynasty, Chicago, 1939, 58, tábla k4 k3. – 16. *Hölscher, U.:* The Excavation of Medinet Habu, Vol. IV. The Mourtary Temple of Ramses III. Part II., Chicago, 1951, 29. tábla – 17. *Leca, A. P.:* La médicine Egyptienne au temps des pharaons. Rogers Dacosta, Paris, 1971, 174. old. – 18. *Müller-Winkler, C.:* Ägyptischen Objekt-Amulette, Freiburg, 1987, 128–129, 511. old. – 19. *Nunn, J. F.:* Ancient Egyptian Medicine. British Museum Press, London, 1996, 49. old. – 20. *Reisner, G. A.:* Catalogue Général des Antiquités Égyptiennes du Musée du Caire, Nos. 4001–4740 and 4977–5033. Canopics, revised... by Mohammad Hassan Abd-ul-Rahman, Le Caire, 1967. – 21. *Sauneron, S.:* Esna III. nos. 250, 6–21., 130–134. old. VIII. 94–107. old. – 22. *Sauneron, S.:* Un traité égyptien d'ophiologie, Papyrus de Brooklyn Museum nos 47. 218.48 et 85. Le Caire, IFAO, 1989. – 23. *Schäfer, H.:* Beiträge zur Erklärung des Papyrus Ebers, ZÄS 30, 1892, 35–37. – 24. *Schäfer, H.:* Beiträge zur Erklärung des Papyrus Ebers, ZÄS 30, 1892, 107–109. – 25. *Stadelmann, R.:* Syrisch-Palästinensiche Gottheiten in Ägypten, PÄ 5, 1967, 73. old. – 26. *Sethe, K.:* Zur Geschichte der Einbalsamierung bei den Ägyptern und einiger damit verbundener Bräuche, SPAW, Phil-Hist. KI. 1934, 222. old. – 27. *Stählin, O.:* Titus Flavius Clemens Alexandrinus, Bd. 2. Stromata, Buch I–VI. Leipzig, Hinrichs, 1906, 449–450. Stromata VI, 4, 37, 3. – 28. *Waddell, W. G.:* Manetho (Loeb Classical Library), London, 1964, 28–29. old. Afrikanusnál maradt fenn, Aegyptiaca (Epitomé) Fr. 6.ß'. – 29. Westendorf, W.: Papyrus Edwin Smith, ein medizinisches Lehrbuch aus dem Alten Ägypten. Wund- und Unfallchirurgie. Zaubersprüche gegen Seuchen, verschiedene Rezepte, Aus dem altägyptischen übersetzt, kommentiert und herausgegében. Verl. H. Huber, Bern–Stuttgart, 1966. – 30. *Westendorf, W.:* Handbuch der Ägyptischen Medizin 1–2., Handbuch der Orientalistik, Erste Abteilung: Der Nahe und Mittlere Osten, Bd. 36., Leiden–Boston–Köln, Brill, 1999, 252. old. – 31. *Wessetzky V.:* Megjegyzések a kanopusz-edények formakincséhez. Szépművészeti Múzeum Közleményei, 1957, *11,* 92–96. – 32. *Wreszinski, W.:* Der Papyrus Ebers, I. Teil, Umschrift, Hinrichs, Leipzig, 1913. – 33. *Wreszinski, W.:* Der Grosse Medizinische Papyrus des Berliner Museums (Pap. Berl. 3038) in Facsimile und Umschrift. Hinrichs, Leipzig, 1909.

Győry Hedvig dr.

Kommentár

Nagyon érdekes az Ókori Egyiptomban az a leírás, amely a máj és betegségeivel foglalkozik. A Kr. e. 1550 és 1500-ben készült papiruszokban a májról leírt anatómiai viszonyok és erei természetesen nem felelhetnek meg a jelenlegi pontos ismereteknek. Azonban abban a korban az egyiptomi orvosok már tudták, hogy a máj a hasüreg jobb oldalán helyezkedik el, mellette található a gyomor és a bal oldalon a lép. Leírták a májnak a szívvel való közvetlen kapcsolatát is. A leírások alapján, miszerint a májnak négy ere van, a következő képletek szolgáltathattak alapot. A májkapuban található v. portae, az a. hepatica propria. Ugyanide sorolhatták, mint lumenes szervet és érnek gondolva a ductus hepaticust, mely itt lép ki a májból. Mivel a májat eltávolították, akkor észrevették, hogy egy másik ér is kapcsolatban van vele, feltételezhető, hogy a v. cava inferiort gondolták a negyedik érnek. Az is elképzelhető, hogy a feltárás során megsértették a tüdőt és ez az eltávolítás során víz alatt buborékolt, ami miatt feltételezték, hogy a májban víznek és levegőnek kell lenni. Érdekes, hogy már abban az időben megfigyelték, hogy egyes betegségeknél a máj megnagyobbodik és a májat átjáró folyadék eltérő lehet. Valószínű, hogy az epeutak elzáródása következtében az általuk az erekben található folyadék az epével azonos és egyes betegségeknél megváltozik a mennyisége.

Fehér Erzsébet dr.

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

Telefon: 06-20-9349-449

Toldy Ferenc emlékezete

126 esztendeje, 1875. december 10-én hunyt el – munka közben – Toldy Ferenc, a hazai tudománytörténelem – közte az orvostörténelem – nagy egyénisége. „A magyar irodalomtörténet" atyjaként emlegetett tudós alapképesítése orvos volt, aki egyetemi katedrát először a medicina területéből nyert, míg akadémiai tagságot az irodalomtörténelem műveléséért kapott. A különös szakmai pályát befutott tudós élete is rendhagyó: 1805. augusztus 10-én született, abban a budai házban, amelynek helyét napjainkban emléktábla őrzi, nevét viseli az utca és a szülőházzal szemben levő gimnázium is. Apja, Schedel Ferenc postatiszt volt, német ajkú családban született a későbbi Toldy Ferenc, aki családi nevét már végzett orvosként változtatta meg. A magyar érzésű szülők gonddal neveltették fiúkat Pesten, Cegléden és Kassán, éppen ott, ahol az apa szolgálatot teljesített.

A tehetséges ifjú az orvosi karra iratkozott be, de orvosi tanulmányai mellett szenvedélyesen érdekelte kora irodalma. Atyai barátság fűzte Virág Benedekhez, levelezett Kazinczy Ferenccel, megismerkedett Kisfaludy Károllyal, bemutatták Széchenyi Istvánnak, barátság fűzte Bajza Józsefhez. Néhány kisebb írás megjelentetése után 1822-ben „Isokrates Erkölcsi Intései" című könyvével jelentkezett, de ez a szépirodalmi kísérlet bebizonyította „maga előtt", hogy nem mint alkotó művész, hanem mint kritikus örökítheti meg nevét a hazai irodalomtörténetben. Másik nagy dilemmája az irodalom vagy az orvostudomány között volt, hiszen a nagy írók barátsága az előbbihez, a reális gondolkodása az utóbbihoz kötötték. Bámulatos munkabírása átsegítette a nehézségeken: kritikusként kiadta 1828-ban a „Handbuch der Ungarischen Poesis" c. kötetét, míg a Tudományos Gyűjteményben kiváló ismertetést írt Gebhard Ferenc Útmutatás az orvosi gyakorlásra, vagy Bevezetés a beteg ágya mellett való orvosi tanításra c. munkájáról. Ezekben az években dolgozott orvosi disszertációján, amelyben az érverés élettanát (Physiológia pulsus. Pest, 1829) ismertette. A munkáról később a német orvosi folyóiratokban is írtak. Ezek alapján avatták 1829-ben orvosdoktorrá, majd sebész-, szülész- és szemészmesterré.

Végzése után Berlinben, Göttingenben, Bonnban, Londonban, hazafelé Párizsban, Genfben, Milánóban és Paviában tett tanulmányutat, felkereste a klinikákat, tudományos könyvtárakat, személyes ismeretséget kötött kora ezen egyetemein működő kiváló orvostudósokkal. Ilyen ismeretségre hivatkozva kérte fel a berlini Hufelandot, hogy a Tudományos Gyűjteményben fejtse ki véleményét a homeopátiáról. Hazatérése után 1831-ben kolerabiztos, majd orvosi gyakorlatából igyekezett fenntartani magát, hogy irodalmi ambicióinak is élni tudjon.

Ebben az időszakban vállalta fel Bugát Pál ajánlatát, hogy közösen indítsák el útjára az „Orvosi Tár" című szakmai folyóiratot, amely a hazai medicina szaksajtója lenne. Az orvosi szaksajtó hiánya súlyosan visszavetette a magyar medicina és gyakorlat fejlődését, hiszen a német és a latin nyelvű más sajtótermékekben megjelenő közlemények nem pótolhatták a magyar orvosi szaksajtó hiányát. E gondolattal már 1828-ban foglalkoztak, engedélyért csak 1830. november 23-án folyamodtak a Helytartótanácshoz, pontos tudományos programjukat 1831-ben közölték le a Tudományos Gyűjteményben, míg a havonta megjelenő Orvosi Tár első számát 1831 júliusában indították útjára. Három évig (1831–1833) szerkesztették közösen e folyóiratot, amelyben eredeti közléseket, kórtörténeteket, külföldi lapszemléket, könyvkritikákat és a hazai orvosi közélet híreit publikálták. Ezen utolsó rovatokat Toldy Ferenc szerkesztette, bár a külföldi szakközlemények fordítását is ő végezte el. Többek között ő ismertette elsőnek magyar nyelven a kinin kémiai és orvosi jelentőségét, ő fűzfa kérgéből állította elő a „füzedéket".

A lap anyagi fenntartása nagy áldozatokkal járt, különben Bugát Pállal való együttműködése sem volt felhőtlen: elsősorban Bugát túlzó nyelvújítási törekvései miatt keletkeztek köztük viták. Kezdetben e vonatkozásban is összhang volt közöttük: 1833-ban közösen adták ki a Magyar-deák és a Deák-magyar Orvosi Szókönyvet, számos szóalkotásuk ma is használatos szakmai nyelvezetünkben. Toldy Ferenc „helyét" az Orvosi Tárnál Flór Ferenc vette át, ő Bugáttal a lap megszűnéséig (1848-ig) szerkesztette a folyóiratot.

Toldy Ferenc még az Orvosi Tár szerkesztője volt, amikor 1833-ban Lenhossék Mihály előterjesztette őt a „makrobiotika és a dietetika" rendkívüli tanári tisztségére, aki díjtalanul, nem kötelező tárgyként adta elő e diszciplínát. A hivatalos székfoglalójára 1834. április 5-én került sor, s előadásaiban a helyes életmód és az egészséges élet feltételeit tárgyalta. Később nyomtatásban is kiadta egyetemi előadásait (Dietetica elemei. Pest, 1839), amely a múlt század közepének legolvasottabb orvosi munkája lett. Könyve nem tudományos jelentőségének köszönhette sikerét, hanem népszerűsítő hatásának. Javított változata – Toldy Ferenc két könyve az egészség fenntartásáról (Pest, 1851) – az 1848/49-es szabadságharc után jelent meg. Bugáttal történt szakítása után sem adta fel szakirodalmi munkásságát, elsősorban a „Figyelmező" c. lapban jelentetett meg orvosi írásokat, kritikákat, ismertetéseket, sőt Bugát könyveinek adott népszerűsítést. Részt vett az orvosi közélet alakításában, egyik alapítója a budapesti Királyi Orvosegyesületnek (1837), azonban már ezekben az években elsősorban irodalommal, irodalomtörténettel foglalkozott.

1830-ban a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagjává választotta, 1835-ben pedig annak titkára lett. E tisztséget egészen 1861-ig, a magyar nyelv- és irodalom professzorává történt kinevezéséig töltötte be. 1844-ben kinevezték az Egyetemi Könyvtár igazgatójának, így e sok feladat mellett már nem tudott eleget tenni orvosi hivatásának, így feladta a pályát, lemondott orvoskari rendkívüli tanári tisztségéről is. Egyetemi előadásait Wagner János vette át, de elévülhetetlen érdemeket szerzett nemcsak a hazai orvosi szaksajtó megteremtésében, hanem az orvosi nyelvújításban és a hazai orvosi-egészségügyi népszerűsítő irodalom kialakításában is. Viszont orvosi gondolkodási módja, „pozitivista-elemző" szemlélete áthatotta irodalomelméleti és irodalomtörténeti kutatásait, elemző módszerei ugyan „idegennek" hatottak bölcsészeti körökben, de csakhamar több követője is lett.

Kicsit konzervatívnak tűnt az irodalmi körökben, hiszen a hazai költészet csúcsát az 1830-as évekre tette, értetlen maradt például Petőfi és Arany János költészetével szem-

ben. A szabadságharc idején óvatosan viselkedett: ugyan nem értette a Pilvax kávéház radikális ifjainak nézeteit, de nem állt a másik oldalra sem. Igyekezett az Akadémiát, az Egyetemi Könyvtárat megóvni a politikai mozgalmaktól, rendkívül lojális volt mindkét irányzattal kapcsolatban. Éppen ezért a szabadságharc bukása után, a forradalom alatti magatartást a vizsgálóbizottság úgy ítélte meg, hogy „politikai érzelmeiben nem mindig lehet megbízni". Már úgy látszott, hogy elmozdítják tisztségeiből, de mégsem távolították el. 1850-ben a bölcseleti karon az esztétika és az egyetemes irodalomtörténet magántanára lett, 1861-ben pedig a magyar nyelv- és irodalom rendes professzorának nevezték ki. Valóban hatalmas munkát végzett, hiszen felfogása szerint a nemzeti irodalom teljes feltérképezése nemcsak nemzeti érték, hanem érdek is. Csak ennek teljes ismeretében mondhatunk magunkról és másokról ítéletet, foglalhatunk álláspontot a nemzeti kultúra kérdéseiben.

Politikai befolyása jelentősen csökkent, teljes erővel a tudományos munkásság felé fordult. Valóban konzervatív, különös egyéniség volt: a jozefinizmus szellemében nevelkedett, a reformkor lelkes híve, ekkor válik igazán magyarrá, bár igen távol álltak tőle a köznemesi eszmék, de a harcias „kurucság" a Kossuth-i radikális politikával sem rokonszenvezett.

Polgár volt minden ízében, inkább a monarchiát tisztelő angol polgárhoz hasonlított. Kortársai nem értették, hogy egyszerre akart hű királypárti és hazafi lenni, de mivel ez sikertelennek bizonyult, inkább szemlélője lett a politikának. Igaz, működési területének a tudományt tekintette, ahol valóban maradandót alkotott.

Élete végéig hű maradt „végzett" szakterületéhez, bár 1851-től nem jelentetett meg orvosi munkát. A Budapesti Királyi Orvosegyesület üléseit, mint alapító tag, szorgalmasan látogatta, az előadások jelenléti ívén mindig szerepelt a neve. Rokonszenvezett Balassa Jánossal és körével, a Magyar Tudományos Akadémián segítette kérelmeiket, 1865-ben támogatta az önálló magyar orvosi könyvkiadás megteremtését. Nem véletlenül emlékeztek meg róla – 1875. december 10-én bekövetkezett halála után – az orvosi szaksajtóban és az Orvosegyesületben, mint orvos kollegáról és a magyar nyelvű hazai folyóirat egyik alapítójáról.

IRODALOM: 1. *Antall J.:* Toldy Ferenc két arca. Természettud. Közl., 1966, 5. sz. 36–43. – 2. *Antall J., Kapronczay K.:* Toldy Ferenc az orvos. Orvos Tört. Közl., 1974, 76. 46–76. – 3. *Csillag I.:* Toldy (Schedel) Ferenc. Orv. Hetil., 1965, *32*, 714–15 – 4. *Győry T.:* Az Orvostudományi Kar története. Budapest, 1936, 439–40. – 5. *Magyary-Kossa Gy.:* Kisfaludy Károly betegsége. Magy. Orv. Emlékek, Budapest, 1929. I. köt. 241–46. – 6. *Schuschny H.:* Toldy Ferenc mint orvosi író. Emlékkönyv Beöthy Zsolt születésének hatvanadik évfordulójára. Budapest, 1908. 249–55.

Kapronczay Károly dr.

SPRINGER TUDOMÁNYOS KONFERENCIA

A Springer Tudományos Kiadó elsősorban háziorvosok számára **kredit értékű** konferenciát szervez

A NEHÉZLÉGZÉS DIFFERENCIÁL-DIAGNOSZTIKÁJA témakörben

A továbbképzés helye: Kossuth Klub, Budapest VIII. Múzeum u. 7. (I. emelet)

Időpontja: 2001. június 1. 13 órától 18 óráig

Regisztrációs díj: 1500 Ft. Tesztvizsga díj: 500 Ft

Regisztráció

Alulírott..... szeretnék részt venni a 2001. június 1-én tartandó A NEHÉZLÉGZÉS DIFFERENCIÁL-DIAGNOSZTIKÁJA témakörben rendezett **TUDOMÁNYOS KONFERENCIÁN.**

Lakcím:.....

Számla címzettje:.....

Dátum:.....

.....

aláírás

Kérjük szíveskedjenek részvételi szándékukat 2001. május 20-ig jelezni!

Springer Tudományos Kiadó 1012 Budapest, Márvány utca 17. VII. emelet
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon*: 224-2502, *fax*: 224-2501. *E-mail*: sprinkia@mail.matav.hu

Orvosi Hetilap, 1876, *20*, 1088–1090

Adatok az agybujakór gyógykezeléséhez[1]

Közli *Laufenauer Károly* tr. Bécsben

Az elmebántalmakkal szövődő agybujakór kór- és gyógytana az elmegyógyászati irodalomnak egyik legteljesebben, legalaposabban és bizonyos előszeretettel feldolgozott részét képezi. A bujakóros elmebántalmak ugyanis, egy részről mozgatási és érzéki zavaraik által újabb megfigyeléseknek és érdekes különbözeti kórisméknek igen tág teret engednek, a mennyiben analog tünetek által gyakran más elmekórfajok kórképéhez hasonlítanak; más részről a tárgyilagos kórokokat kereső elmegyógyász igen szívesen foglalkozik velük, miután náluk az elmebántalomnak kórtani oka adva levén, az alkalmazásba vett gyógyeljárás az esetek többségében kedvező jóslatot biztosít.

A bujakóros elmebántalmak gyógykezelésénél valamennyi nevezetesebb szerző és tekintély megegyezik annyiban, hogy annak tisztán a bujakór ellen kell irányozva lennie. Míg azonban némelyek a gyorsan és erélyesen ható higanybedörzsölési módszert bizonyos előszeretettel ápolják, addig mások a lassabban, de ép oly biztosan, s mint állíttatik, gyökeresebben ható iodkalium felé hajolnak. E két szélsőség között a helyes irány, minden esetre ama eljárás leszen, hogy heveny megbetegedéseknél, vagy oly esetekben, melyeknél rohamosabb agytünetek gyors és erélyes beavatkozásra serkentenek, a bedörzsölési módszert, míg a már régi, harmadlagos és vontatva lefutó, vagy a terjedő hüdéses butasághoz hasonló esetekben a iodkaliumot fogjuk használni. Végül oly esetek is fognak találkozni, melyekben egyidejűleg mindkét módszert alkalmazásba vehetjük.

A nem rég múlt napokban a bujakóros megbetegedésnek higany általi gyógykezelése igen érdekes kibővítést nyert, Bamberger és Hamburger magvas munkálatai által. Említett szerzők ugyanis könyen oldékony és felszivódásra képes készítményt: a higanyos fehérnyét (hydrarg. albuminat. solut.) állították elő, melylyel a bujakórnak bőr alá fecskendés útjáni gyógykezelése minden nehézség és kellemetlen mellékszövődmények nélkül eszközölhető. Az eddigi kísérletek ugyanis a higany bőr alá fecskendésével – Lewin módszere szerint – tudvalevőleg azon árnyoldallal birnak, hogy a beszúrás helyén fájdalmas daganatok és gyakran tályogok is keletkeznek. Nem utánzási viszketeg, új és még kellőleg nem ismert gyógyszerekkel való kísérletezésben, hanem majdnem égető szükség hivott fel arra, hogy a Bamberger-féle készítményt agybujakór eseteinél megkísértsem. Folyó év első felében Schwartzer F., m. tnr., kir. tanácsos budapesti elmegyógyintézetébe, hol akkor mint segédorvos működtem, 2 férfibeteg lőn felvéve, kiknél mi úgy a kórelőzmények, mint a jelen állapot tekintetbevételével elég alapossággal agybujakórt kórisméztünk. Az alább közlendő kórtörténetekben csak a legszükségesebbekre terjeszkedem ki.

Egy 20 éves fiatal ember, hivatalnok, ezen év január havában húgycsőtakárt szerzett; martiusban a makkon Hunter-féle bujakóros fekély jelentkezett. Házi orvosa gyógykezelés alá vevén, a fekély pár hét alatt behegedt. April végén a beteg fejfájás- és alváshiányról panaszkodott, a közbejövő családi szerencsétlenség alkalmával lehangolt, búkóros lett, e kóralak azonban csakhamar expansiv nyugtalanságba és könyű dühöngési ingerültségbe ment át. Májusban beteg a fenntjelzett intézetbe hozatott gyógykezelés végett. A himvesszőn a bujakóros fekély hegjele még felismerhető volt, s a lágyékmirígyek mandola-, egész diómekkoraságig duzzadtak. A szájür nyákhártyáján felületes felhámfekélyek. Egyéb szervek physicalis vizsgálata nemleges eredményekre vezet. A szellemileg beteg Heubner, Wunderlich és más egyéb szerzők által leírt tüneteket tárja elénk. Lassúbbodott gondolatmenet, fogyatkozott emlékező tehetség, nagy és hirtelen változás a hangulatban: egy és ugyanazon pillanatban majd nevetett, majd pedig sírt, szeszélyesség, gyermekes magaviselet, önfejűség, hirtelen fellobbanó ingerültség voltak a főtünetek a szellemi részen. E mellett a beteg arczvonásait eltorzítja, ingerli és boszantja a többi betegeket és ápoló személyzetet. Váltakozólag fejfájásról panaszkodik és huzamosabban roszúl alszik, úgy hogy egy ideig altatókat kell bevennie. Higanybedörzsölések rendeltettek. Beteg egy-kétszer bedörzsölteti magát, azután ellenszegül. Iodkaliumra tértünk át, pár napig bevette, azon túl erőszakkal kellett ezt végrehajtani. Beteg azonban napról napra nyugtalanabb lőn, elhanyagolta magát, a földön hentergett stb.; végül pedig folyton nagyobbodó látakülönbözet kezdett fejlődni. Ilyen körülmények között a higany-fehérnyés befecskendéseket kíséreltük meg. Naponkint 1 cgrm. higanyt tartalmazó higany-fehérnyét fecskendeztünk be. A 7-dik befecskendés után a beteg láthatólag nyugodtabb lett, az éjjelek is tűrhetőbbekké változtak. A proteus-szerű hangulatváltozást meglehetős csendes magatartás váltotta fel, úgy hogy a későbbi befecskendéseket kényszerítés nélkül végezhettük. A későbbi befecskendések folyamában a lágyékmirígy-duzzadások vissza kezdettek fejlődni, a száj nyákhártyájának lehámlása többé nem jelentkezett. A látakülönbözet lassankint kiegyenlődni kezdett. 20 befecskendés után a gyógymód első szakaszát bevégeztük. Beteg szellemileg annyira kiépült, hogy szülőinek felügyelete alatt mint reconvalescens hagyhatta el az intézetet. A házi orvosnak azon tanácsot adtuk, hogy

[1] Előadatott a bécsi elmekórtani és törvényszéki lélektani társulat 1876. nov. 29-diki gyűlésén.

a bujakórellenes gyógymódot folytassa tovább. Későbbi tudakozódások által tudomásunkra jutott, hogy beteg jól érzi magát, s leszámítva bizonyos szellemi lassúságot, szorgalmasan foglalkozik.

A második, szintén lehető rövidséggel közlendő eset a következő. Egy 34 éves cs. k. főhadnagy, 1875. junius hóban elsődleges bujakóros fekélyt szerzett, melyhez később a bőrnek bujakóros megbetegedése, tenyerén pikkelyeg (psoriasis palmaris) szegődött. A beteg ugyanazon év november havában bujakórjából kigyógyult. 1876, évi januárban a bőrbujakór recidivált, ezenkívül lapos felhámfekélyek jelentkeztek a szájür nyákhártyáján; beteg bedörzsölési gyógymóddal kezeltetett, s február közepén mint reconvalescens tekintetett. Február végén éjjel beteg egy dühös rohamot kapott (miután előzőleg pár éjjel már nem aludott), hangosan kiabált és vezényelt, kardjával az ajtó felé vagdalt és szúrt. Később beteg megnyugodolt, de alvása beszélgetés és kiabálás által volt közbenszakítva. Beteg fenntemlített intézetbe hozatott gyógykezelés végett. Physicalis vizsgálatnál a tenyéren és talpakon halavány piszkossárga foltok; a szájür nyákhártyáján kisebb-nagyobb felhámfekélyek találtattak. Egyéb szervekben semmi rendellenesség. Beteg fejfájásról nem panaszkodik; éjente nem alszik, nyugtalan. Beteg pár óráig csendesen viseli magát, ekkor hirtelen hallérzéki csalódásai keletkeznek, felemelt fejjel és rohamos lépésekkel siet fel és alá, kezeivel az ég felé hadonáz, különféle nagysági rögeszméket külöl, hogy ő isten, pápa stb. Egy-két órai nyugtalanság után szünet következik be, mely 3–4 óráig tart és a fenntebb említett izgatottsági állapotba megyen át. Éjjelei tartósan nyugtalanok, altatókat kell bevennie. Miután beteg magát higanykenőccsel bedörzsöltetni nem hagyta, sem iodkaliumot bevenni nem akart, azt állítván, hogy ez méreg, nála hasonlag higanyfehérnyés befecskendéseket alkalmaztunk. Beteg összesen 22 cgrm. higanyt kapott 22 nap lefolyása alatt. A 10–12-dik befecskendés után az összes kórtünetek észrevehetőleg javúltak. A szájür lapos felhám-fekélyei többé nem újúltak ki, s beteg sokkal nyugodtabb, értelmesebb lett; hallérzéki csalódások ugyan még jelentkeztek, de a nagyfokú hangulatváltozás és a nagysági rögeszmék elmúltak. Az éjjelek tűrhetően folytak le, altatók nélkül alszik. Különös, hogy nála később az arczvonások ugyanazon eltorzítása (arczvágás) lépett fel, mint az első esetnél, úgy hogy e két beteg egymáshoz úgy hasonlított, mint tojás a tojáshoz. Csakhogy utóbbinál az arczvágás határozottan hallérzéki csalódások terménye volt, s leginkább akkor észleltetett, ha magányosan volt, míg az elsőnél leginkább akkor volt szembeszökő, ha másokkal beszélgetett. Beteg szemlátomást javúlt, s a befecskendéseknek többé nem szegült ellene. 22 befecskendéssel a gyógymód első szakaszát bevégeztük. Beteg mint reconvalescens tekintetett, értelmi tehetsége teljesen ép volt, s a végleges gyógyulás közel kilátásba helyeztetett, midőn julius végén az intézet kötelékéből kilépteni. Később visszaesés következett be (igen gyakori tapasztalat), újólag bujakóros fekélyek jelentkeztek, a beteg szellemileg is rosszabbúl lett, s a beteg bedörzsöléssel leendett gyógykezelendő. Mint értesültem, beteg azóta már gyógyúlva bocsáttatott el.

Tudvalevőleg a higanynyal való bőr alá fecskendéseknek eddig ama hátrányuk volt, hogy a beszúrási helyen daganatok és tályogok keletkeztek. A mi eseteinket illeti, úgy mindkettőnél első ízben az 5–6-dik befecskendés után kis mandolanagyságú beszürődések keletkeztek, melyek felett a bőr elhalt. Mint később kiderült, ennek oka a készítményben rejlett; folytatólagosan víztiszta oldattal történtek a befecskendések, mely után semminemű lobos visszahatás sem jelentkezett. Azóta több oldalról lettek óvszabályok és utasítások közölve, melyek tekintetbevételével a beszűrődéseket teljesen mellőzni lehet. Nyálfolyást nem észleltünk, óvintézkedés gyanánt kalium-chloricum-szájvizet rendeltünk. Mint a rövid kórrajzból látható, agybujakóros betegeink könyű és azonnal az agyi tünetek fellépte után gyógykezelés alá adott esetek voltak. Eseteinknél a bujakór általános és látható tüneteinek alábbhagyásával, nyomban járt a szellemi tünetek javulása is, mi bizonyítólag a mellett szól, hogy kórisménk az agy bujakóros bántalmazottságára helyes volt, s hogy itt a bujakór nem mint esetleges bántalom tekintendő, mely a már létező vagy keletkező félben levő elmekórhoz szegődött, hanem igenis – mint ilyen – egyenesen az elmebántalomnak előidézője volt. Mindkét eset – daczára hogy a másodiknál rohamosabb agyi tünetek jelentkeztek, Erlenmayer legújabb beosztása szerint a bujakóros agybántalmak első szakához – az egyszerű bujakóros elmekórokhoz tartozik, mert a mozgatási szakasz szövődményei egyik esetnél sem észleltettek. A bőr alatti higanyos befecskendéseknek hatása eclatans és félre nem ismerhető volt.

A higanyos bőr alá fecskendések pontos és határozott gyógyjavalatának megállapítására, bujakóros elmekóroknál, nem érzem magamat jogosítva csekély számú tapasztalataimnál fogva; csak azon körülményre vagyok bátor figyelmeztetni, hogy eseteinknél, melyekben ugyanis az első időben a gyógykezelés csak kényszerítés útján volt lehetséges, a bőr alá fecskendés kitűnő szolgálatot tett, mennyiben a leggyorsabban és legegyszerűbben vezetett az ohajtott czélhoz.

Ha Heubnernek találó megjegyzése: „hogy az agybujakór gyógykezelésénél ama eljárási módot illeti az elsőbbség, melylyel a legrövidebb idő alatt, a legnagyobb mennyiségű higanyt kebelezhetünk a szervezetbe", továbbira is gyakorlatinak fog bizonyúlni, úgy a higanyos bőr alá fecskendés a bedörzsölési módszert kivételes esetekben igen, de általánosságban aligha fogja helyettesíthetni.

Kommentár

Laufenauer Károly (1848–1901) – a magyar neurológia megalapítója – Schwarczer-tanítvány volt, majd Meynert és Westfal mellett dolgozott. 1882-től a budapesti egyetemen az elmekórtan nyilvános rendes tanára. Tudományos munkássága során az agyvelő ép- és kórszövettanával, neurológiával és klinikai elmegyógyászattal foglalkozott. Tanítványa volt Schaffer Károly, Sarbó Antal, Ranschburg Pál, Pándy Kálmán, Hollós István.

A ma neurológusai gyakran használják a Jendrassik-féle műfogáshoz hasonlóan, talán csak nevét felejtett (vesztett?) Laufenauer-féle műfogást: patellareflex kiváltásakor a beteget felszólítjuk, hogy szorítsa meg mindkét kezével a karunkat.

A treponematosisok közül a lues a legjelentősebb, okozója a Treponema pallidum. A lues terápiáját évszázadokon keresztül a higanykezelés jelentette, melyet már a XV. században alkalmaztak. A higanyt füstöléssel vitték be a szervezetbe, mely súlyos higanymérgezést létrehozva, ese-

tenként ha a beteg túlélte, a luest is meggyógyította. Erősebb antiluetikus hatásúnak bizonyultak a higany-kenőcsös bedörzsölések az ún. „kenőkúrák", melyek a betegek számára is enyhébb beavatkozást jelentettek. A kemoterápia továbbfejlődése során – Ehrlich 1909-ben felfedezte az arzenobenzolok antiluetikus hatását. Ehrlich „606"-os vegyülete a Salvarsan, majd a kevésbé toxikus „914"-es vegyület a Neosalvarsan állt a lueskezelés alapvető gyógyszerévé. 1920-tól alkalmazták a bizmutsókat, miután felfedezésre került jelentékeny spirillocid és RES-aktivitást fokozó hatásuk.

Az antibiotikumok kifejlesztésének elméleti és gyakorlati alapja Fleming (1928) nevéhez fűződik, aki Penicillinum notatum gombával fertőzött táptalajon streptococcus törzs lízisét észlelte és terápiás kísérletek folytatását szorgalmazta. A kutatóknak (Florey, Chain és mtsai) 1946-ban sikerült a penicillint kristályos formában előállítani. A modern antibiotikum-kutatás rendkívüli sikereket hozott az élő kórokozók elleni küzdelemben és az orvostudomány minden ágában mélyreható terápiás változásokat eredményezett.

A syphilis kezelése a penicillin bevezetése óta – közel ötven éve – keveset változott. A CDC (Centers for Disease Control and Prevention) irányelvek szerint a penicillin az elsőként választandó szer. A kezelés elsődleges célja a betegség progressziójának, átvitelének megakadályozása.

A syphilis incidenciája az USA-ban 1991-ben 20,1/100 000, 1997-ben 3,2/100 000, míg Oroszországban 277,3/100 000 ugyanezen évben, egy újkori kelet-európai járványt jelezvén. Magyarországon 10 év alatt, 1989 és 1999 között 0,9-ről 2,57-re emelkedett az incidencia és ismét megjelent a connatalis syphilis. A syphilis stádiumai: primer, szekunder vagy korai látens-betegség, késői látens-betegség, neurosyphilis. Kezelésének sémája Magyarországon: 30 ME Retardillin, napi 1 ME im. injekció folyamatosan, vagy 15 ME után 2–4 hét szünettel. Túlérzékenység esetén tetracyclint, vagy erythromycint adnak. A kúra után negyedévente teljes szerológiai ellenőrzés történik. A nemibeteg-gondozó, minden esetben kötelezően és ingyenesen végzi a kezelést, foglalkozik a fertőző forrás és kontaktszemélyek felkutatásával. Amennyiben a nem specifikus próbák a kezelés kezdetekor már pozitívak voltak, két év elteltével általában negatívvá válnak. Ilyenkor, mintegy záróvizsgálatként belgyógyászati, szemészeti és neurológiai vizsgálat történik. Liquorvizsgálat akkor indokolt, ha a VDRL, RPR (nem specifikus próbák) nem válnak negatívvá. A neurosyphilis széles spektrumban manifesztálódó kórképeket foglal magában: akut syphilises meningitis, meningovascularis syphilis, syphilises meningoencephalitis (paralysis progressiva), tabes dorsalis, meningomyelitis, opticus neuritis. Valamennyi késői forma alapját a syphilises meningitis (sokszor asymptomaticus) képezi, mely aktív lehet 10–15 évig. Az infekciót követő két éven belül fejfájás, szédülés, alvászavar, agyideg-károsodás hívhatja fel rá a figyelmet. Paralysis progresszíva 12–15 évvel, tabes dorsalis 15–20 évvel az infekció után manifesztálódhat. Ezen késői syphilises betegségek előfordulása az utóbbi 4 évtizedben ugyan jelentősen csökkent, de a friss lueses-fertőzések számának növekedése – részben az AIDS-epidémia következtében – továbbra is éberséget követel. A változatos klinikai kép alapján a luesre használt a „nagy imitátor" kifejezés ma is aktuális.

Mit mond a mai olvasónak Laufenauer cikke? Pontos, ízes magyar nyelven megjelenített pszichiátriai tünetleírást tanulhatunk belőle. Az agybujakórt, organikus pszichoszindrómának tartja: „az elmebántalomnak kórtani oka adva levén" a kezelése oki. Betegei korai neuroluesben szenvedtek, impulzivitással, hangulatzavarral, pszichomotoros nyugtalansággal, második betegét expanzív téves eszmék jellemezték. Közleményét a betegein való mielőbbi segítés „égető szükség"-e, „nem utánzási viszketeg, új és még kellően nem ismert gyógyszerekkel való kísérletezésben" hatja át. Közleménye tanúsítja, hogy korának tudományos ismereteiben up-to-date. A korábban szokásos higanyos bedörzsölések helyett a gyorsabban ható parenteralisan adható „higanyos fehérnyét" alkalmazta, mindkét esetben jó eredménnyel, ugyanakkor s ez mindnyájunk számára intő, eredményeit példamutatóan, óvatosan, kritikusan értékelte: „a higanyos bőr alá fecskendések pontos és határozott gyógyjavalatának megállapítására, bujakóros elmekóroknál, nem érzem magamat jogosítva csekély számú tapasztalataimnál fogva".

IRODALOM: 1. *Knoll J.:* Gyógyszertan. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1965. – 2. *Rajka Ö., Szodoray L.:* Bőr- és nemibetegségek. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1962. – 3. *Nyírő Gy.:* Psychiatria. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1962. – 4. *Emmert D., Kirchner, J. T.:* Nők nemi úton terjedő betegségei: a gonorrhoea és a syphilis. Orvostovábbképző Szle., 2000, *5*, 78–87. – 5. *Várkonyi V.:* Kommentár. Orvostovábbképző Szle., 2000, *5*, 87–89. – 6. *Adams, R. D., Viktor, M., Ropper, A. H.:* Principles of Neurology, Sixth Ed. Companian Handbook, McGraw-Hill Comp, 1998, 285–286. old.

Jelencsik Ilona dr.

Fontos közlés előfizetőink számára!

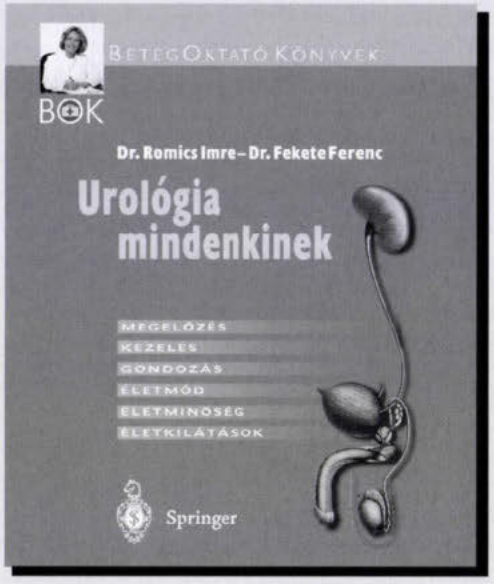
Az Orvosi Hetilap kiadója *2001. július 1-jétől* megváltozik, a kiadást a **Medicina Könyvkiadó Rt.** veszi át. A lap kézbesítésének zavartalan folytatása érdekében kérjük, hogy valamennyi előfizetőnk szíveskedjék nevét és postai címét mihamarabb a kiadóhoz (1054 Budapest, Zoltán u. 8. levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012 · Tel.: 36 (1) 331-0781 · Fax: 36 (1) 312-2450
E-mail: medkiad@mail.matav.hu) eljuttatni.

Markusovszky Lajos Alapítvány

KÖNYVAJÁNLAT

Springer

TUDOMÁNYOS KIADÓ



Ár: 1600 Ft
Terjedelem: 96 oldal

Romics Imre–Fekete Ferenc:

Urológia mindenkinek

Az urológia az utóbbi évtizedekben az orvostudomány egyik leggyorsabban fejlődő területe. Lehetővé vált a vesekövek zúzása műtét nélkül, a kis metszésből, speciális eszközökkel végzett sebészi beavatkozások, az urológiai daganatok egyre sikeresebb műtéti megoldása, a merevedési zavarok hatékony kezelése.

A szerzők közérthető módon ismertetik az urológiai betegségek felosztását, majd az egyes szervek megbetegedésének főbb tüneteit, a legújabb vizsgálati és kezelési lehetőségeit.

Olyan sokakat foglalkoztató kérdéseket boncolgatnak, mint a vesekövesség megelőzése, kezelése és a prosztatabetegségek problémaköre. Elmondják a legfontosabb tudnivalókat a nemibetegségekről, a meddőségről és a férfiak szexuális teljesítménycsökkenéséről. A vizelési panaszoktól a fitymaszűkületig számos olyan kérdésre rávilágítanak, amelyek a kisgyermekkortól az idős korig sokakat érintenek és foglalkoztatnak.

Bízunk benne, hogy e könyvben olvasóink számos kérdésükre megtalálják a választ, és betegségükkel kezelésükkel kapcsolatban hatékonyabban és őszintébben tudnak majd együttműködni kezelőorvosukkal gyógyulásuk érdekében.

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

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Romics–Fekete:* **Urológia mindenkinek** című könyvet

..... példányban, 1600 Ft/példány áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Belgyógyászat

Generalizált sarcoidosis talaján keletkezett hypercalcaemia. Hierl, Th. és mtsai (Abt. Innere Med., Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Radiodiagnostik der Radiologischen Klinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1492–1496.

A hypercalcaemiák differenciáldiagnosztikájában idült granulomatosisos betegségeket, többek közt sarcoidosist, tbc.-t, lymphomákat is számításba kell venni. A kórképekben talált hypercalcaemia a macrophago-lymphocytás granulomákban keletkező fokozott 1,25-dihidroxi-kalciferol (D_3-vitamin)-termelés következménye, ami megnövekedett kalciumfelszívódást eredményez.

A 70 éves férfit hypercalcaemia miatt utalták vizsgálatra fáradékonyság, csökkent fizikai teljesítmény és jobb lábfájdalom tüneteivel, de kezeiben és deréktájon is voltak panaszai. A beteg elmondja, hogy kb. 23 éve ismétlődő vesekólikája van, spontán kőürítéssel, ami hetenként ismétlődik. Klinikai felvétele előtt nem is volt egyéb panasza, laboratóriumi leletei közül egyedül a szérumkalcium-szintje volt kissé emelkedett.

Statusa gyakorlatilag negatív. Klinikai laborleletei közül magasabb volt a szérumkalcium, a szérumkreatinin és az ACE (angiotenzinkonvertáló enzim)-szint, valamint a szérumlizozim, a 24 órás vizeletkalcium és hidroxiprolin. Hypercalcaemiának megfelelően a parathormonszint alacsony volt. Negatív eredménnyel járt a tumormarkerek vizsgálata is.

Mellkasi röntgenvizsgálat mediastinalis lymphoma gyanúját vetette fel, az ágyékcsigolyákban mérsékelt degeneratív elváltozás látszott denzitometriával, ugyanitt a csontmassza kisfokú csökkenését észlelték (Z-1-érték), de a calcaneus ásványisó-tartalma normális volt. CT-vizsgálat megerősítette a radiológiai leletet, mely szerint a mediastinumban a nyirokcsomók nagyobbak. Gallium-szcintigráfia a hilusok sarcoidosisát vetette fel, a distalis végtagokéval együtt (bőr és izomzat). A kézujjak röntgenfelvételén az összes proximalis interphalangealis ízületben sarcoidosis-arthropathiára utaló elváltozás látszott. Az ágyékcsigolyák MRI-vizsgálatával viszont multiplex gócokat találtak. A végső diagnózist transbronchialis tüdőbiopsziával sikerült tisztázni, mégpedig több centrális, nem nekrotizáló, epitheloid sejtes granuloma formájában, perifokális fibrosissal. A neurológiai tünetek a perifériás idegek sarcoidosis-polyneuropathiájával voltak magyarázhatók.

A betegség glükokortikoidokkal jól kezelhető és ez történt a jelenlegi esetben is. Az első napokban 100 mg/die prednizolon hatására a szérumkalcium és ACE-szint már két hét múlva normalizálódott a szérumkreatininnel és a foszfátszinttel együtt, ezenkívül veseköveket sem ürített tovább, így az adagot 7,5 mg/d-re lehetett csökkenteni. Végeredményben a beteg összes panaszai, beleértve a polyneuropathiát is, teljesen megszűntek.

Hypercalcaemia előrehaladott sarcoidosisban ritka, de nem szokatlan. Etiopatogenezisében a sarcoidosis-granulomák aktivált macrophagjaiban található 1α-hidroxiláz fokozott extrarenalis aktivitásáról van szó, aminek magasabb 1,25-dihidroxi-vitamin-D_3-koncentráció az eredménye a szérumban; ennek fokozott kalciumfelszívódás és csontreszorpció a következménye, ami kalcium-foszfát kövek keletkezéséhez vezet a vesékben. A veseelégtelenség ellenére talált normális 1,24-dihidrokalciferol-szérumszint fenntartásában szerepe van a granulomák 1α-hidroxiláz aktivitásának és a fokozott hidroxiprolin-kiválasztás a vizeletben ugyancsak kiterjedt reszorptív csontfolyamat mellett szól. Az aktivált macrophagok interleukinek sorát választják ki, így az IL-1β-t is. Az aktivált T-lymphocyták további T-sejtek kemotaktikus jelzőrendszerei és a csontreszorpció leghatalmasabb stimulálói, ezért az is valószínű, hogy a fokozott IL-1β-koncentrációnak akár a csontokban vagy a keringésben patogenetikai jelentősége van a hypercalcaemiában és hypercalcuriában.

Hypercalcaemiában osteolysis radiológiai jelei nélkül és szupprimált parathormonszint esetében krónikus granulomatosisra mindenképpen gondolni kell, még akkor is, ha a D-vitaminmetabolitok szérumkoncentrációja normális. A csont MRI-vizsgálata rendkívül szenzitív módszer a csontinfiltrációk kiderítésében, de nem annyira specifikus, ezért az MR-tomográfián kívül laborkémiai és szövettani vizsgálatra mindenképpen szükség van.

Bán András dr.

Bioetika

Ellátási lehetőségek az élet végén. Quill, T. E. (Dept. of Medicine, University of Rochester, The Genesee Hospital, 224 Alexander St, Rochester, NY 14607, USA): JAMA, 2000, *284*, 2502–2507.

A közlemény az orvosi ellátás és az orvos–beteg kapcsolat egy igen gyakori, de sokszor nagyon problematikus részét veszi górcső alá. Egy 81 éves, végstádiumú férfibeteg esettanulmányán keresztül mutatja be a gyógyíthatatlan, halál előtt álló betegekkel és családtagjaikkal kezdeményezett beszélgetés nehézségeit. Nagyon találóan az „elefánt a porcelánboltban" kifejezéssel jellemzi az egészségügyi ellátás szereplőinek működését, hiszen döntéseikkel könnyen okozhatnak olyan töréseket a beteg és családja lelkiállapotában, mely a későbbiekben helyrehozhatatlan következményekkel járhat.

Az inkurábilis, végállapotú betegek kezelésének problémája életük vége felé egyre nagyobb kihívást jelent. Erről a nehézségről történő beszélgetés kezdeményezése nagy terhet ró az orvosra. A betegek, családtagjaik és orvosaik sokszor elkerülik a halál, vagy elmúlás említését, még akkor is, ha a betegség nagyon rossz prognózisú. Ahhoz, hogy ezeket a kommunikációs problémákat kivédjük, sokkal több, mély beszélgetést kell kezdeményeznünk az olyan betegekkel, családtagjaikkal és ellátó orvosaikkal, akik hasonló gondokkal néznek szembe.

A tanulmányban segítséget kaphatunk arra, hogy hogyan építsünk fel egy ilyen beszélgetést a beteggel, családjával vagy akár közvetlen kezelőorvosával.

A betegek, mint a cikkben szereplő B úr is, egyre tovább élnek, hisz a medicina fejlődésének köszönhetően mind a morbiditási, mind a mortalitási arányok javultak és megvan minden lehetőség arra is, hogy az elkerülhetetlen halált a beteg minél kisebb szenvedés árán érje el. A haldoklás folyamatának utolsó szakasza tele van orvosi kihívással a kezelés, illetve etikai dönté-

sek terén, mint például az életmeghosszabbító kezelés megtagadása vagy a DNR (do-not-resuscitate) kérdése. A halál közeledtével a betegek félelme egyre fokozódik, félnek, hogy nem figyel rájuk senki, félnek az állapotukat kísérő fájdalmaktól, szenvedéstől.

A SUPPORT, egy több mint 9000 beteget bevonó, multicentrikus tanulmány, mely egyértelműen igazolta e problémák valódiságát és nagyságát. Azt találta, hogy a haldokló betegek életük utolsó három napjának legalább felében éreznek közepes vagy komoly fájdalmat, a DNR-ek 46%-a az utolsó két napban adta írásba kérését és az orvosok csak 47%-a volt tisztában betege DNR-kérésével.

A súlyos betegekkel időben történő, mély beszélgetés kötelessége minden kezelőorvosnak, vonatkozzon ez az orvosi, pszichoszociális vagy lelki szükségletekre. Ezek a megbeszélések feltárhatják a kezelés különböző lehetőségeit és áthelyezhetik a hangsúlyt az életet és szenvedést meghosszabbító kezelésről a palliáció felé. A palliatív kezelés elsősorban a fájdalom és a fizikai tünetek enyhítésére összpontosít, pszichés támogatást nyújtva a betegnek és családjának, a tisztességes befejezés elérését biztosítja. Ezt a fajta beszélgetést fel kell ajánlani minden súlyos, gyógyíthatatlan betegnek, függetlenül attól, hogy folytatja-e korábbi, betegségorientált kezelését.

Hogy mikor kell a beszélgetést elkezdeni, arra különböző klinikai indikációs területeket javasolnak. Sürgős indikációt jelent, ha a halál közel van, ha a beteg várja a halált, ő vagy a családja érdeklődik a hospice-ról, vagy a beteg szenvedése nem áll arányban a prognózisával. A rutin-beszélgetés indikációja a prognózis ismertetése, vagy egyszerűen csak a reményekről, félelmekről történő diskurzus.

Arra a kérdésre, hogy ki kezdeményezze, illetve folytassa le a beszélgetést a beteggel a lehetséges kimenetelről, nagyon nehéz válaszolni. Szerencsés esetben a beteggel szoros kapcsolatban lévő háziorvos az ideális választás, hiszen jó esetben nagyon régi orvos–beteg kapcsolatról van szó és az orvos szinte már a „család tagja" is. De sok esetben a beteg állapota miatt már valamilyen intézményben fekszik és az őt kezelő orvos itt már képtelen koordinálni a betegségorientált kezelés mellett a palliáció különböző szintű elemeit, melybe az összes résztvevő – mint nővérek, szociális munkások, gyógyszerészek, papok, családtagok stb. – bevonása lenne szükséges.

Miért kezdjük el a beteggel a beszélgetést? Sok betegnek szüksége van minden információra betegségéről, állapotáról, annak várható kimeneteléről, hogy fontos döntéseit meghozhassa.

Miről szóljon ez a beszélgetés? Általánosságban a kezelés célját két irányban befolyásolhatja. Relatív hangsúlyt adhat az élet meghosszabbítása felé, de törekedhet az életminőség javítására is. Specifikus kérdéseket is taglalhat, melyek a beavatkozás mértékét határozhatják meg. Előnyt élvez az életmeghosszabbítás lehetősége, ha a beteg élni akar, vagy meghatalmazást adott az életben tartásra. A DNR nyilatkozatnál a kérdés egyértelmű. De a mélyinterjúnak tartalmaznia kell a különböző életfenntartó kezelések ismertetését is, mint a gépi lélegeztetés, táplálószonda, antibiotikumok vagy a hemodialízis kérdése. Részletesen kell szólni a palliatív kezelés mikéntjéről. A fájdalom és más tünetek csökkentéséről, beszélni kell a pszichés, szociális és egzisztenciális szenvedések, problémák kérdéséről is.

És végül a tanulmány kitér a „hogyan hozzuk szóba a kérdést" megválaszolására is. Számos típuskérdést leír, melyek segítségével tapintatosan, óvatosan lehet a betegek figyelmét megnyerni, ráirányítani a problémára anélkül, hogy bennük fokoznánk a szenvedést vagy a félelmet. Segít a kérdezőnek felkészülni, olyan válaszkérdésekre, mint például a „miért pont én", „mennyi időm van hátra", „mit tennél a helyemben" stb.

Nagy András Csaba dr.

Diabetológia

Táplálkozási ajánlások és irányelvek diabetes mellitusok számára. (Amer. Diabetes Társ.) Diabetes Care, 2001, *24* (Suppl. 1), 44–47.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) az utóbbi években bevezette azt a szokást, hogy a Diabetes Care folyóirat első számához supplementumban gyakorlati ajánlásokat tesz közzé. Így történt ez ebben az évben is. A gyakorlati ajánlások széleskörűek, ismertetik a legutóbbi 2 nagy szűrővizsgálatot és eredményeit (DCCT és UKPDS), valamint a diabeteses beteg életével, táplálkozásával, gyógykezelésével, szövődményei fellépésével és megelőzésével kapcsolatos mindennapos kérdéseket.

Az összeállításból néhány fejezetet emelnék ki, ezek közül az első a *diabeteses betegek táplálkozásával* kapcsolatos. Alapvető célkitűzésként rögzítik az ajánlásban, hogy a táplálkozás *fő célja* az, hogy egyéb tényezők mellett (mozgás, gyógyszeres kezelés) biztosítsa a közel normális vércukorszintet, az optimális szérumlipidszintet, a diabeteses betegek különböző életkorokban való fejlődését, megfelelő testsúlyának biztosítását, segítsen megelőzni a heveny szövődményeket (elsősorban az inzulinnal kezeltek között) és jelen tudásunknak megfelelően a legjobb táplálkozási feltételek betartására hívja fel a figyelmet.

Az 1-es típusú betegek igen pontos táplálékfelvételét hangsúlyozza az ajánlás azzal, hogy az újabb inzulinkezelési módszerek segítségével flexibilisebbé váltak a táplálékbevitel feltételei is. A 2-es típusú diabetesesek étrendjének ajánlását tekintve, szó esik az elhízottak igen erős kalóriabevitel-megszorításáról, ugyanitt hangsúlyozzák az életmódváltoztatás és a fokozott testmozgás jelentőségét is (ezek a gondok a > 30 kg/m^2 testtömegű diabetesesekre vonatkoznak elsősorban).

Az egyes tápanyag-összetevők közül kitérnek arra, hogy *fehérjéből* a napi kalóriabevitel általában 10–20%, ezt veseelégtelenségben kell redukálni 0,8–0,7 g/kg-ra. Ami a *zsírbevitelt* jelenti, a napi összes kalóriabevitelnek 10–20%-át ez se haladja meg, s itt ügyelni kell a telített és telítetlen zsírsavak helyes beviteli arányára (előbbiből 10% alatti, utóbbiból 10% feletti). Diabetesesek között igen gyakori a *trigliceridszint emelkedése,* ilyen esetekben az egyszeresen telítetlen zsírsavak bevitelének mérsékelt emelkedése javasolható, ha azonban így sem lehet elérni a 10 mmol/l feletti trigliceridszint csökkenését, akkor célszerű gyógyszeres kezelést is alkalmazni. A telített zsírok és a koleszterin bevitelének korlátozása a diabetesesek cardiovascularis megbetegedésének prevenciójában játszik fontos szerepet.

Egy historikus jellegű táblázatban az egyes tápanyag-összetevők százalékos arányának változását mutatják be közel 100 évre visszamenőleg. Ebből jól látszik, hogy a 20-as évektől napjainkig hogyan növekedett a szénhidrátbevitel aránya (a napi kalóriában 20–50%-ban), a fehérjebevitel ekkora ingadozásokat már nem mutatott,

10–20% között ingadozott napjainkig. A zsírbevitel eredeti ajánlásaihoz viszonyítva jelentősen változott: a 70%-os napi bevitelről 30% alá csökkent.

Szó esik még az ajánlásban az édesítőszerekről, a táplálék rostanyagtartalmáról, a nátriumbevitelről, továbbá az alkoholfogyasztásról. Ez utóbbit illetően a napi 2 egységnél kevesebb alkoholfogyasztást megengedhetőnek tartják, arra azonban felhívják a figyelmet, hogy étkezés nélkül még ez a mennyiség is hypoglykaemiát okozhat. A vitaminok és ásványianyagok közül a magnézium és a kálium szerepét ismertetik, utóbbinál hangsúlyozzák bevitelének megszorítását veseelégtelenségben. Legvégül néhány sorban a terhes diabetikák táplálkozásáról írnak és kiemelik a gravida gondos és rendszeres ellenőrzésének szükségességét (például testsúly változása).

Iványi János dr.

Inzulin alkalmazása. (Amer. Diabetes Társ.): Diabetes Care, 2001, *24* (Suppl. 1), 94–97.

Az ajánlás a szokottnál valamivel részletesebb, mivel az inzulinkezelést illetően számos újabb változásnak vagyunk tanúi (újabb készítmények, újabb technikai változások a fecskendők és tűk előállításában és forgalmazásában stb.).

Az inzulinok *fajtái* között a humalóg készítmények jelentenek újabbakat, velük és a humán inzulinokkal kapcsolatban nem szabad arról megfeledkezni, hogy sokkal gyorsabb a hatásuk és rövidebb aktivitásuk időtartama, mint a még forgalomban lévő állati (elsősorban sertés inzulinoknak). Az USA-ban napjainkban 100–500 E/ml-es koncentrációjú készítményeket használnak, csecsemők számára már vannak viszont 10 E-nyi inzulint tartalmazó készítmények is. Az ajánlásban felhívják a figyelmet arra, hogy az USA-n kívüli országokban, a 40 E-es beosztású fecskendők forgalomban vannak, ezeket különösen az utazók használják előszeretettel.

Ismeretes, de azért az ajánlásban elég részletesen vannak utalások arra vonatkozólag is, hogy az *inzulint* szobahőmérsékleten *kell tárolni,* használat előtt felrázni nem tanácsos a készítményeket és egy-egy készítményt általában 30 napig célszerű tárolni. Ami az inzulinfajták *keverését* illeti, arra kell ügyelni, hogy egy fecskendőbe felszívva gyors és tartósabb hatású készítményt 15 perccel az étkezés előtt kell beadni. A cinktartalmú tartós inzulinokat nem célszerű összeszívni rövid hatású inzulinokkal, mert a hatás késleltetett lesz.

Szó esik arról is, hogy a *fecskendők* és a hozzájuk rögzített *tűk használatának ismétlése* mennyiben lehetséges. Az ajánlás elvileg nem zárja ki a fecskendők újbóli felhasználását, azonban hangsúlyozza a sterilitási körülmények pontos betartását. A tűk alkoholos letisztítását nem javasolják, ilyenkor a beadás során fájdalmasság jelentkezhet. Az ún. *injektorok* használata nem ment ki a forgalomból, de ezek előállítási költségei magasabbak a hagyományos fecskendők/tűknél, alkalmazásuk során traumatizálhatják a bőrt.

Újabban eléggé elterjedt a *kevert* (többször előre elkészített) rövid- és hosszú hatású *inzulinok használata.* Ha a beteg két különböző készítményből keveri össze a megfelelő adagját, fel kell hívni a figyelmét arra, hogy először a gyorshatású inzulint kell a fecskendőbe felszívnia. Néha az injekció helyén *fájdalmasság* jelentkezhet, ezt részben a megfelelő beadási szög betartásával (lehetőleg 90°-os), szobahőmérsékleten tárolt inzulin beadásával, levegőtlenítéssel, az alkoholos fertőtlenítés után némi várakozással, a beszúrt tű változatlanul hagyásával lehet megelőzni.

A gyakorlatban ismeretes, de ez az ajánlás is rögzíti, hogy az inzulin a különböző helyekről, *különböző gyorsasággal szívódik fel* (has, kar, combok és glutealis tájék), s az esetleges lokális kellemetlenségek elkerülésére mindenképpen szükséges a *rotációt* betartani.

Az inzulinadagoláshoz manapság a vércukor-önkontrollok szervesen hozzátartoznak, sőt azok az ismeretek is, amelyek a korábbi és a frissebben használt inzulinféleségek étkezéssel kapcsolatos beadási idejét jelentik (így például az inzulinanalógokat közvetlenül étkezés előtt kell bevinni). A hypoglykaemiák felléptének veszélyére is gondosan ki kell oktatni a betegeket, de a hozzátartozókat is meg kell tanítani az elhárító glükagon használatára. Mindezen szempontok figyelembevételével lehet azt elérni, hogy az inzulinozott beteg számára ma már az inzulin beadása elviselhető procedúra lett.

Iványi János dr.

Irányelvek a diabeteses betegek kórházi felvételét illetően. (Amer. Diabetes Társ.): Diabetes Care, 2001, *24* (Suppl. 1), 91.

A diabeteses betegek gondozása és kezelése többségükben járóbeteg formában történik. Vannak azonban olyan szituációk, amelyekben feltétlenül intézeti kezelésre van szükség. Ezeket az ajánlásba foglalt irányelvek a következőkben részletezik:

– életet veszélyeztető heveny anyagcsere-kisiklás;

– újonnan felfedezett gyermek- és serdülőkori diabetes;

– szoros monitorozást szükségessé tevő olyan problémák, amelyek feltehetően az addigi terápia módosítását teszik szükségessé;

– súlyos idült szövődmények, amelyek a diabeteses beteg intenzívebb kezelését igénylik;

– nem megfelelően ellenőrzött vagy újonnan felfedezett diabetes terhesség során;

– inzulin-pumpakezelés vagy egyéb intenzív inzulinkezelési forma beállítása.

Ami a heveny anyagcsere-szövődményeket illeti, közöttük elsősorban a *ketoacidoticus* esetek intézeti kezelése szükséges, a *hypoglykaemiával* járó állapotokban csak ezek előrehaladott állapotai tesznek szükségessé kórházi felvételt (ha a < 2,8 mmol/l vércukorszint során kezelésre nem javul azonnal a tudati állapotot tekintve, ha kóma, görcsök vagy megváltozott viselkedési formák állnak előtérben, ha a hozzátartozó sem tud 12 órán belül eredményt elérni s végül abban az esetben, ha a hypoglykaemia szulfonilurea-kezelés során jött létre – elhúzódó hatás).

Nem megfelelően kontrollált diabeteses állapotok közé tartoznak, azok a hyperglykaemiás állapotok, amelyek visszatérőek, kiváltó okuk könnyen nem bizonyítható, idetartoznak a kiváltható ok nélküli visszatérő ketoacidosisok is. Hypoglykaemiák esetén a visszatérő esetek, továbbá a hypo- és hyperglykaemiás állapotok gyakori változásai és végül, azok az esetek, amelyekben a diabetes iskolai vagy munkahelyi problémákat okoz.

Az idült szövődmények során *progresszió esetében* jön szóba intézeti kezelés, egyebekben minden olyan állapot, amelyik az addig rendben lévő diabetesi egyensúlyt megváltoztathatja (terhesség, nagyadagú glükokortikoi-

dok, hevenyen fellépő micro- és macrovascularis szövődmények).

Iványi János dr.

Diabetesesek preventív lábellenőrzése. (Amer. Diabetes Társ.): Diabetes Care, 2001, *24* (Suppl. 1), 56–57.

Ismeretes, hogy a diabetesesek lábfekélye és ezek nem gyógyulása esetén következő amputációk a betegek számára igen nagy gondot, problémát (az ellátók számára jelentős költségeket is) jelentenek. Ezért hangsúlyozzák az ajánlásban a prevenció jelentőségét, tehát még akkor, amikor a betegnek nincsenek lábfekélyei. Ismeretes, hogy elsősorban azok a *diabeteses férfiak* veszélyeztetettek fekélyre (és következményes amputációra), akiknek diabetesük 10 évnél már régebbi, cukorháztartásuk zömmel nincs rendben és már érrendszeri szövődményeik is kialakultak.

Ezért kell elsősorban figyelni mindazon tényezőkre, amelyek hozzájárulhatnak a beteg lábfekélyének kialakulásához, így a *perifériás neuropathia korai jeleire,* azokra a *megváltozott biomechanikus viszonyokra,* amelyek neuropathia megléte során már fokozhatják a fekély kialakulását, továbbá a *perifériás érbetegség* megjelenésére, a *kórelőzményben említett fekélyekre vagy amputációra és a lábkörmök patológiás elváltozásaira.*

Ezért, tudatosítani kell a betegekben, de az őket ellenőrző egészségügyi személyzetben is, hogy a diabeteses beteg lábát panaszmentesség esetén is *legalább évenként meg kell nézni,* aprólékosan megvizsgálni (lábháti verőér tapintása, esetleges színbeli eltérések, csontdeformitások és mozgáskorlátozottságok, a somatosensoros károsodások felléptét megelőző testvizsgálatok stb.). Ha az ún. magas kockázatú és az előzőekben már említett eltérések fennállnak, még azokban az esetekben is lehet a folyamat feltartóztathatatlanságát a szénhidrát-anyagcsere pontos rendezésével hátráltatni, egyéb iránt mindenképpen törekedni kell arra, hogy a fokozott talpi nyomás befolyásolására szakember által javasolt *gyógycipőt* hordjon a diabeteses beteg, mindennemű bőrkeményedés és kisebb sebészi eltávolítást igénylő beavatkozást is szakember (chiropodist) végezzen. A beteget meg kell tanítani arra, hogy lábait minden nap saját maga is tekintse meg lábápolása során s ha ebben nehézségei vannak, családtagjai végezzék el ugyanezt.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Hyperparathyreosis és hypoparathyreosisos állapotok. Marx, J. S. (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bldv., 10, Rm 9C-101, National Institutes of Health 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892-1802, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 1863–1875.

A se-Ca és a parathormon (PTH) egymást szabályozó szerepe jól ismert. A Ca-szint csökkenése a szérumban néhány másodpercen belül stimulálja a PTH-termelést, a parathyreoidea-sejtek felszínén lévő Ca-szenzitív receptorok közreműködésével. Amikor a szérum ionizált Ca-tartalma 4 mg/dl, akkor a PTH-szekréció a maximális 50%-a. (Ezt tekintik a se-Ca set point-jának a PTH-termelés számára). Van egy lassúbb szabályozás is (néhány órás), amely a PTH–mRNS celluláris változásain keresztül valósul meg. A D-vitamin és metabolitjai csökkentik, a hypocalcaemia növeli a PTH–mRNS szintjét. Van egy még lassúbb regulációs mechanizmus is, amely heteken-hónapokon keresztül valósul meg és a parathyreoidea növekedés-változásait tükrözi: a D-vitamin gátolja, a hypocalcaemia növeli a parathyreoidea-sejtek tömegét.

E folyamatok zavara vezet hyper- vagy hypoparathyreoidismushoz.

A PTH hatása a molekula aminoterminális részéhez kötött. A hormon a célszövetekben az 1-es típusú receptorokhoz kötődik: a csontban, vesében és belekben szabályozza a Ca-fluxust. A 2-es típusú receptor az agyban és a belekben található, ligandja különbözik a PTH-tól, funkciója még ismeretlen. A PTH-related peptid a porcban szintetizálódik, éspedig sokkal többféle szövetben, mint maga a PTH. Képződését nem szabályozza a Ca, lokális felszabadulása aktiválja az 1-es típusú PTH-receptort.

A szérum PTH- és ionizált Ca-tartalmát egyidejűleg kell mérni. A mai PTH-meghatározások a molekula mindkét (karboxi- és aminoterminális) felét detektálják. A jó assay-k nem adnak keresztreakciót a PTH-related peptiddel és elég érzékenyek a normális és csökkent tartomány elkülönítéséhez. A PTH immunreaktivitása és biológiai aktivitása nem párhuzamos a meghatározás során: krónikus vesebetegeken a meghatározott PTH fele biológiailag inaktív. A gyors PTH-meghatározásnak parathyreoidea-műtét közben nagy jelentősége van.

Primer hyperparathyreoidismusban (Hp) a szérum PTH-tartalma emelkedett, legtöbbször a Ca is, főként az ionizált frakció. A Hp oka legtöbbször adenoma, amely monoklonális vagy oligoklonális tumor. Szomatikus vagy csírasejtes mutáció mehet végbe a parathyreoidea-tumor prekurzor sejtjeiben, majd fokozatos növekedés következtében létrejön az adenoma. A mutáció sokszor a tumorszuppresszor géneket érinti. Néha a ciklin D1 gén (CCND1) mutációjára kerül sor parathyreoidea-adenomás esetekben, amikor is a ciklin D1 fehérje fokozott expressziója következik be.

Primer Hp-ban a Ca-gátlás érzékenysége csökken az abnormális parathyreoidea-sejtekben, feltehetően a Ca-érzékeny receptorok működésének zavara miatt. A primer Hp oka 85%-ban szoliter adenoma, a többi esetben multiplex adenomáról van szó, a carcinoma 1%-ot képvisel.

A betegek 75%-a nő, átlagos életkor 55 év. A sporadikus primer Hp-hoz társuló tényezők: külső besugárzás, Li-só-terápia (a Li *in vitro* stimulálja a mellékpajzsmirigy-sejteket). Tartósan Li-mal kezeltekben 5%-ban fordul elő Hp, amely a Li-só elhagyása után is fennáll.

A multiplex adenomás esetek 20%-a herediter, például *MEN-I-szindróma.* Ebben a parathyroidea, az enteropancreaticus rendszer, hypophysis mellső lebeny és más tumorok különböző kombinációiról van szó. Negyvenéves korra a MEN-I-szindróma tényezőinek megoszlása: Hp 85%, Zollinger–Ellison-szindróma 35%, prolactinoma 25%, a többi tumor kevésbé gyakori. MEN-I szindrómában a tumorszuppresszor gén inaktiváló, germ-line mutációjáról van szó, amely autoszomális domináns úton öröklődik.

Familiáris hypocalcuriás hypercalcaemiában a szérum-Ca élethossziglan emelkedett, normális vagy alacsony Ca-ürítés mellett. A kórkép lényege: a Ca-érzékelő receptorok inaktiváló germ-line mutációja, amely a parathyreoidea-sejtek Ca-gátlásának inszenzivitását okozza. A PTH normális, a parathyreoidea-sejtek hiperfunkciója poliklonális, nem neoplasztikus. Műtét

kontraindikált, mert a hypercalcaemia posztoperatíve is fennáll. A normális vizelet Ca-exkréció (hypercalcaemia ellenére) a vesében a Ca-érzékeny receptorok mutációjának következménye.

A *súlyos neonatalis primer Hp* ritka és sokszor letális kórkép. A Ca-érzékelőreceptor gén homozigóta, inaktiváló germ-line mutációja okozza. A PTH és a szérum-Ca-szintje igen magas, a mirigy megnagyobbodott.

A *MEN-2a szindrómát* a RET protoonkogén aktiváló mutációja okozza, autoszomális domináns úton öröklődik. Pheochromocytoma, medulláris pajzsmirigy-carcinoma és Hp alkotja, utóbbi mérsékelt, de előfordulása a tünetcsoportban akár 70%-ig is észlelhető.

A *hyperparathyreoidismus - mandibulatumor-szindróma* ritka, Hp, ossificáló mandibulafibroma, vesecysta, Wilms-tumor, vesehamartoma jellemzi. A Hp előfordulása 80%, de ezen belül a carcinoma 10%. Génmutáció okozza, autoszomális domináns öröklésű.

A *Hp biokémiai lényege* a PTH excesszív termelése, abnormális Ca- és P-fluxus a csontokban, vesében, gastrointestinalis traktusban. Eredmény: hypercalcaemia, hypercalcuria, megnőtt csont-turneover. Leggyakrabban a hypercalcaemia, máskor a nephrolithiasis vagy az osteopenia vezet nyomra. Thiazidok elfedhetik az okkult Hp-t, mert anticalcuriás hatásuk emelheti a szérum Ca-koncentrációját.

A legtöbb manapság diagnosztizált Hp-os beteg csaknem tünetmentes, de kb. a felerészben észlelhető náluk fáradtság és gyengeség.

Körülbelül 20%-ban van nephrolithiasis. Előfordul bal kamrahypertrophia, szívizom-, ill. más struktúrákban calcificatio.

A magas szérum PTH-koncentrációnak katabolikus hatása van a csontra, de érdekes, hogy a mérsékelt primer Hp a csontban enyhén anabolikus hatást fejt ki.

A betegek egynegyedének van osteopeniája. Bár a frakturaveszély (egy új törés/évtized) a kontrollhoz képest nem emelkedik mérsékelt Hp-ban, mégis, Hp jelenléte szignifikálisan növeli több csonton a törés veszélyét (különösen a csigolyákon). Sikeres műtét után 6–12 hónappal nő a csonttömeg.

A Hp progressziója lassú. A tünetmentes betegek között 25%-ban fordul elő progresszió, amely a csonttömeg csökkenésében nyilvánul meg, mintegy 10 éves nyomon követés folyamán. Mindezért a műtéti indikáció nem mindig egyértelmű. Az egyedüli hatékony kezelés egyébként a műtét.

A NIH konszenzus konferenciája (1990) szerint rutinszerűen *nem* szükséges megoperáltatni az 50 év vagy afeletti beteget, akinek a szérum-Ca-koncentrációja 0,25–0,4 mmol/l-rel van a normális felső határa felett, a vizelet Ca-exkréciója kisebb 400 mg/nap értéknél, a kreatinin clearance legalább a normális 70%-a vagy a Z-score nagyobb -2 értéknél. Műtét indikálható több ilyen betegnek azonban azért, mert javítja a neurológiai tüneteket (fáradtság, gyengeség).

Egyébként a műtét nemcsak effektív, de biztonságos is primer Hp-ban, még akkor is, ha a beteg 70 év körüli.

A túlműködő parathyreoidea feltalálására számos módszer van (UH, ^{99m}TC-SESTAMIB) és rendelkezésre áll az intraoperatív PTH-meghatározás is. Ez csökkentheti a műtét időtartamát, invazivitását. Ismételt műtétnél még nagyobb a jelentősége a műtét előtti lokalizációnak.

A műtétre nem kerülő betegeket 6–12 havonként kell ellenőrizni (PTH, se-Ca, kreatinin), a corticalis és trabecularis osteodensitometriát évenként el kell végezni. Az ilyen betegnek kerülni kell a dohányzást és a Ca-bevitelt napi 1000 mg alá kell vinni.

Azokban az esetekben, amikor a műtétet nem lehet elvégezni, vagy a műtét sikertelen volt, a terápiás lehetőségek: biszfoszfonát (Hp-ban kevésbé hatásos, mint egyéb eredetű hypercalcaemiákban), ösztrogének (postmenopausában növelik a csontsűrűséget, de kevésbé hatnak a hypercalcaemiára). A Ca-szenzitív receptor agonistái gátolják a PTH-termelést – e csoport gyógyszereinek további fejlesztése effektív terápiát jelenthet majd mind a primer, mind a szekunder Hp-ban.

Súlyos tüneti hypercalcaemia esetén infúziót kell adni, biszfoszfonátot, furosemidet. Néha dialízis is szükséges.

Hypercalcaemiát okozhat a PTH-related peptid, amelyet nem parathyreoidea eredetű malignus tumorok szekretálnak.

Szekunder Hp-ban az alacsony Ca-szint stimulálja a parathyreoideát. Krónikus veseelégtelenségben ez évekig eltarthat. Veseátültetés után a szekunder Hp-ból tercier forma alakulhat ki, PTH-hiperszekrécióval, hypercalcaemiával. Legtöbbször ilyenkor már a szekretoros diszfunkció lényege a parathyreoidea-sejtek autonóm működése.

Érdekes, hogy a korai stádiumban a szekunder, vélhetően poliklonális hyperplasia később monoklonális vagy oligoklonális tumorba megy át, az átalakulás okát kevéssé értjük. Valószínűen a szekunder vagy tercier Hp-ban észlelt génmutációk különböznek a primer Hp-ban észlelt mutációktól.

Uraemiában a csontbetegséget a Hp és egyéb faktorok együttesen okozzák. Néhány betegen az osteoblastok és az osteoclastok aktivációja a reszorpció megnövekedésével jár. Más betegeken adinámiás csontbetegség vagy osteomalacia keletkezik. *Adinámiás csontbetegségben* a csontsejtek aktivitása alacsony, nincs mátrix akkumulációs felesleg és kismértékű a parathyreoidea-hiperszekréció. Vesebetegek osteomalaciájában osteoid akkumulációs felesleg és minimális fokú Hp észlelhető, amely a csontokban alumínium lerakódásával jár. Ez ritkább, amióta minimalizálták a savközömbösítők, ill. a dialízisfolyadék alumínium-tartalmát. Az uraemiás hyperparathyreoid csontbetegség kezelése Ca-bevitelből áll, amely a PTH-termelést csökkenti. Az adinámiás forma oka és kezelése sem ismert.

Krónikus vesebetegeken az 1,25-dihidroxivitamin-D csökkent renalis termelése és a hyperphosphataemia okoz hypocalcaemiát, amely viszont Hp-t hoz létre. A terápia: a Ca-szint emelése (per os Ca). A Ca-sók javítják a hyperphosphataemiát, mert a belekben a foszfátokat kelátképzésbe vonják. A kezeléshez hozzátartozik a dializáló folyadék Ca-tartalmának növelése, ill. D-vitamin adása. Ezt a kezelést hamar kell elkezdeni, így a súlyos Hp megelőzhető (az alkalmazandó D-vitamin vagy D-vitamin-analóg fajtájáról, ill. dózisáról ellentmondó adatok vannak).

A súlyos szekunder Hp műtéti indikáció s ugyanez a helyzet tercier Hp-ban is. Vesetranszplantáció után a szekunder Hp megszűnhet, de a betegek 1/3-ában megmarad a PTH által fenntartott hypercalcaemia s néhány ilyen betegen parathyreoidectomiára is sor kerül.

A *hypoparathyreoidismus* (hp) hypocalcaemiát, paraesthesiát, izomspazmust (tetaniát) okoz. Néha a tünetek olyan lassan és fokozatosan fejlődnek ki, hogy a cataractás látásromlás hívja fel a figyelmet a már évek óta fennálló hp-ra. Itt is elemi fontosságú a Ca- és PTH-meghatározás. A hp okai: iatrogén (műtétnél eltávolításra kerül, pél-

dául strumectomia), ez a leggyakoribb. Ritkábban: a parathyreoidea-agenesis (Di George-szindróma), hypoplasiás fejlődése, amely más malformációkkal jár együtt. Ezt a 22-es kromoszómán egy ismeretlen gén vagy gének mikrodeléciója és átrendeződése okozza.

Az *autoimmun polyglandularis, 1-es típusú szindróma* prominens tagja a hp, amely gyerekkorban fordul elő. Öröklődő kórkép, amely az autoimmun regulátor gén (AIRE) mutációjából ered.

Leírtak *familiáris hp*-t is, néhány esetében a PTH molekula volt abnormális, szintén génmutáció következtében.

Hypocalcaemia és hypercalcuria a fő tünete az autoszomális dominánsan öröklődő *hypercalcuriás hypocalcaemiának,* amelyet a Ca-szenzibilis receptor aktiváló mutációja okoz a parathyreoideában és a vesében. A Ca-szint csökkenése mérsékelt.

A hp kezelése: Ca-sók, D-vitamin (és analógok), a renalis tubularis Ca-reabszorpciót elősegítő szerek (thiazidok). Mivel az összes hp kórképben a PTH-dependens renalis 1,25-dihidroxivitamin-D termelése csökkent, a D-vitamin-analógok használata ésszerű.

Ha a PTH hiányzik, annak hypocalcuriás hatása sem jelentkezhet, ezért a szérum-Ca emelkedése hypercalcuriát, nephrolithiasist és vesekárosodást okozhat.

A hirtelen kifejlődő hypocalcaemiát iv. adott Ca-mal kell kezelni, krónikus hypocalcaemiában Ca és D-vitamin (analóg) ajánlott. A kalcitriol 1–2 napon belül már emeli a szérum-Ca-koncentrációt, míg a D-vitamin hatása 2–3 hét múlva észlelhető.

Posztoperatív hp-ban alkalmazzák a parathyreoidea-autograftot, de a fele ezeknek nem működik. Azok közül, amelyek túlélnek, nem ritka az autograft-mediált hyperparathyreoidismus.

Szintetikus humán PTH már létezik, de a terápiás gyakorlat számára még nem áll rendelkezésre.

A PTH-hatás genetikus zavarai a Hp, vagy a hp képét utánozzák.

A PTH-receptor 1-es típusú hibája az öröklődő *Jansen-féle chondrodystrophiát* (rövid végtagok, mérsékelt hypercalcaemia, alacsony PTH-szint) hozza létre, oka a PTH-receptor aktiváló mutációja. A *Blomstrand-féle chondrodystrophia* hasonló, itt a receptor inaktiváló mutációjáról van szó.

A PTH szignalizációja a sejtben a Gs-alfa proteinen keresztül, a cAMP közvetítésével zajlik. A Gs-alfa (GNAS1 gén) inaktiváló mutációja okozza a *pseudo-hp 1-es típusát* (alacsony növés stb.; Albright-féle herediter osteodystrophia, hypocalcaemia, emelkedett PTH-szint). E betegeken PTH- és TSH-rezisztencia észlelhető. A *pseudo-pseudo-hp* a GNAS1 inaktivációs mutációjának és az Albright-féle osteodystrophiának a kombinációja, de hormonrezisztencia nélkül.

A pseudo-hp 1b típusában izolált PTH-rezisztencia van, Albright-kór nélkül. Mind az 1a, mind az 1b típusú pseudo-hp hypocalcaemiával jár és ugyanúgy kezelendő, mint a hp.

A nómenklatúra összevisszasága ellenére sok szubsztanciális újdonság van a PTH tengely körül. A PTH meghatározása már rutinvizsgálat. A kórképek kezelése racionálisabb, mint valaha. A legtöbb ellentmondás a primer Hp kezelése körül van (mikor?, hogyan? stb.).

[Ref.: A NEJM „Medical Progress" rovatában jelent meg ez a referátum, kitűnő szakember tollából, a state of art szellemében. Ezért látszott indokoltnak a szokásosnál részletesebb ismertetése.]

Konrády András dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A Humán Herpeszvírus-6 (HHV-6) szöveti megoszlása és variáns jellemzője: A HHV-5A prevalenciája sclerosis multiplexben szenvedő betegekben. Jacobson, S. és mtsai (NINDS, Ntl. Inst. of Hlth., Bethesda, MD, USA): J. Inf. Dis., 2000, *182,* 1321–1325.

A Humán Herpeszvírus-6 a β-herpeszvírusok csoportjába tartozik. Genomos, antigénszerkezeti és biológiai tulajdonságai alapján két variánsát: HHV-6A és HHV-6B különítik el. A HHV-6B variáns az elterjedtebb egészségesek perifériás lymphocytáiban, nyálában és a csecsemők *exanthema subitum* megbetegedéséért felelős, világszerte a felnőttek 72–100%-a hordozza. A HHV-6A variánst eddig nem kötötték ismert kórképhez, de mind több, bár ellentmondó adat halmozódott fel esetleges szerepéről a *sclerosis multiplex* (SM)-ben. Így immunhisztokémiailag kimutatták a vírusantigéneket SM-es betegek oligodendrocytáiban, míg kontrollagyakban nem. A szerológiai adatok ellentmondóak, ugyanakkor PCR-rel szabad vírus-DNS-t mutattak ki az SM-es betegek szérumában és liquorában, mely aktív vírusmarkernek tekinthető.

A szerzők 108 SM-es beteg szérumát vizsgálva, 25 esetben mutatták ki a HHV-6 DNS-ét, míg 70 kontroll esetben ez nem sikerült. Kimutatták a HHV-6 DNS-ét a vizeletben is – ugyancsak kizárólagosan az SM-es betegekben. Mindez arra utal, hogy az SM-es betegekben aktívan replikálódik a vírus, de arra nem ad feleletet, hogy egyszerűen aktiválódott a HHV-6, vagy ez egy aktuális vírusfertőzést jelent-e. Ami a variánsokat illeti, az SM-es betegek HHV-6 vírusa a szérumban és a vizeletben egyaránt a HHV-6A variáns volt. Más adatok is utalnak arra, hogy az A variáns, szemben a B-vel jelentős neurotropizmussal rendelkezik.

A HHV-6A és az SM asszociációja eléggé egyértelműnek tűnik, de a mechanizmus további vizsgálatokban tisztázható. Az SM-ben jelentős komplement aktiváció észlelhető, ezt kiválthatja a vírusreplikáció, aktiválását és a következményes citokin dereguláció, citolízis, NO-produkció szerepet játszhat a patogenezisben. Nem kizárt az antigén-mimikri – a vírus jelenléte autoimmun választ provokálhat. Az óvatosság az adatok interpretálásában nagyon is kívánatos – a vírus kimutatása önmagában nem jelent oki összefüggést, az SM-folyamat immunológiai következményei egyszerűen aktiválhatnak egy látens vírust.

[Ref.: Jól ismert, hogy több Humán Herpeszvírus – HHV-6, 7, 8 – felismerése immundeficiencia (HIV-fertőzés) alapján történt, de ez igaz a cytomegalovírusra is, melynek aktiválódása súlyos következménnyel járhat szerzett immundeficienciában, vagy akár immunszuppresszív kezelés következtében. Az SM egyértelműen autoimmun kórkép, amit kiválthat virális antigénmimikri. Amennyiben beigazolódik, hogy SM-ben aktív vírusreplikáció történik, akkor bíztatóak a perspektívák, mert vannak jelentős sikerek a herpeszvírusok kemoterápiájában.]

Kétyi Iván dr.

Pneumococcus-infekciók patogenezise. Gillespie, S. H. és Balakrishnan, I. (Dept. Med. Microbiol. Royal Free Univ. Coll. Med. School, London, Anglia): J. Med. Microbiol., 2000, *49,* 1057–1067.

A pneumococcus számos sajátsága lehetővé teszi, hogy a szervezet több pontján kolonizáljon, leggyakrabban azonban a nasopharinx ez a hely. Általában a kolonizálódó kórokozók kiváltanak immunválaszt – ez lehet a magya-

rázata annak, hogy gyermekeknél a hordozó állapot lényegesen tartósabb. Az invazív pneumococcus-fertőzések, ezek komplikációi részben az ágens virulencia faktoraira, részben az immunválaszra vezethetők vissza; mint az adhézió, invázió, gyulladás és a sokk.

A mikróba telepei 10^{-3}–10^{-6} közötti gyakorisággal változnak egy opálos és egy áttűnő forma között. Az utóbbi könnyebben tapad meg a nasopharynxban, a tüdő epithelsejtjein és az erek endotheliumán. Az adhézió a patogenitás első, esszenciális lépése. A következő lépés az invázió, mely egy dinamikus egyensúlyon múlik; adhézió pneumocyta-felvétel és makrofág-elimináción. Az invázió faktorai közül jelentős enzim a *hialuronidáz,* mely fontos szerepet tölt be a vér/liquor gát áttörésében és a disszeminációban. Ezt támasztja alá, hogy magas enzimaktivitású törzsek találhatók meningitises, meningoencephalitises esetekben – szemben például a purulens otitis mediával. A pneumococcus két *neuraminidáz* enzimet termel, melyek szabaddá teszik például a tracheában a mikroba adhézió receptorait a sziálsav lehasításával. Az a tapasztalat, hogy magas aktivitása meningitis esetén a liquorban korrelációban van a kóma és a bacteriaemia gyakoriságával. Fontos szerepe van az invázióban a *pneumococcus A felszíni proteinnek (PspA),* amely laktoferrin-kötő és ferriionokat szolgáltat a mikroba számára. Fontos virulenciafaktor a *pneumolizin,* amely egy citoplazmatikus toxin és a mikroba autolízise során szabadul fel. Számos sejtet károsít, így a bronchialis és alveolaris epithelsejteket, az endotheliumot. A trachealis hatás része a csillószőrös aktivitás gátlása, míg az endotheliumra gyakorolt károsítás következménye a bacteriaemia. A mikroba *autolizinje* nemcsak a pneumolizin kiszabadulását jelenti, de a sejtfal-fragmentumok, mint az ún. C-poliszacharida, gyulladáskeltők.

A pneumococcus pneumoniában a pneumolizin mellet az aktivált citokinek közül elsősorban az interleukin-1-nek (IL-1) tulajdonítanak fontos szerepet; kevéssé jelentős az IL-6 vagy a TNF-α hatása a gyulladásos folyamatban. Meningitisben feltűnő, hogy az agyi endothelre a pneumococcus kétszer hatásosabb, mint a perifériás endothelre és míg a bacteriaemiában az opálos fenotípus az invazívabb – itt az áttűnő. A citokinek szerepe igen jelentős a gyulladásos folyamatban, mely cerebralis ödémához vezet, következményes intracranialis nyomásemelkedéssel, mely önmagában is neurotoxikus.

Kétyi Iván dr.

Nefrológia

ANCA-pozitivitással járó crescent glomerulonephritis mesangialis IgA depozitumokkal. Haas, M. és mtsai (Dept. of Pathology, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA): Am. J. Kidney Dis., 2000, *36,* 709–718.

Az antineutrophil citoplazmatikus antitestek (ANCA) gyakran együtt járnak nekrotizáló és crescent glomerulonephritisszel. Ezekben az esetekben immunfluoreszcens vagy elektronmikroszkópos vizsgálattal immunkomplexeket nem lehet kimutatni a glomerulusokban (pauci-immun glomerulonephritis).

Ezzel szemben az IgA nephropathia jellegzetessége a mesangialis IgA depozíció. Ritkán fordul elő a myeloperoxidáz- vagy proteináz-3-specifikus ANCA-pozitivitás.

A szerzők cikkükben a praxisukban előfordult hat ilyen esetet közölnek.

Klinikailag akut vagy progresszív veseelégtelenség, haematuria, proteinuria (két betegnél nephroticus mértékű) és hypertonia jellemezte az eseteket.

Az ANCA vizsgálata 4 betegnél anti-PR3, 1 betegnél anti-MPO és 1 betegnél mindkét antigénellenes ellenanyag jelenlétét igazolta.

Szövettani vizsgálattal minden esetben a vizsgált glomerulusok több mint 50%-át érintő félholdképződést és enyhe fokális, szegmentális mesangialis és endocapillaris hipercellularitást találtak.

Öt beteg utánkövetéséről állt rendelkezésre adat. Közülük három vesefunkciós értékei szteroid és cyclophosphamid kombinációs kezelés hatására javultak, nem alakult ki végstádiumú veseelégtelenség. A másik két betegnél krónikus dialízisre volt szükség a vesekárosodás miatt, annak ellenére, hogy ők is a fenti kezelést kapták.

Összefoglalva, az IgA depozícióval és félholdképződéssel és/vagy nekrotizáló érelváltozásokkal járó glomerulusláesiók esetén, ha emellett csak mesangialis és endocapillaris hypercellularitás látható, az ANCA-szerológia elvégzése javasolható. Ezek az átfedő elváltozások időben diagnosztizálva szteroid-cyclophosphamid-kezelésre jól reagálnak.

Móczár Csaba dr.

A cerivastatin a vérnyomáscsökkentő és koleszterinszint-csökkentő hatásától függetlenül megelőzi az angiotenzin-II indukálta vesekárosodást. Park, J. K. és mtsai (Franz Volhard Clinic, Humboldt University of Berlin, Németország): Kidney Int., 2000, *58,* 1420–1450.

A statinok ismert hatása a célszervprevenció. Ezt a hatást azonban önmagában a koleszterinszint-csökkentő hatásukkal nem lehet magyarázni.

A szerzők állatkísérletes modellben vizsgálták a cervistatin hatását a leukocyta-adhézióra és infiltrációra, valamint az indukálható nitrogén-oxid szintázra (iNOS), emellett összehasonlították a kezelt és kezeletlen állatok veséjét hisztológiai módszerekkel.

A kísérleti modellben genetikailag manipulált magas renin- és angiotenzinogén-termelésű patkányokat alkalmaztak. Két csoportot képeztek: az egyik csoportnak placebót adtak, a másiknak cerivastatint 4–7 hétig.

A kezeletlen patkányokban hypertensio, szívizom-hyperthrophia és vesekárosodás fejlődött ki. Az albuminürítés 100-szorosára emelkedett és focalis corticalis necrosis alakult ki. Ezekben az állatokban 45%-os volt a mortalitás. Az iNOS-expresszió emelkedett, emellett a foszforiláz-kináz aktivitás is fokozódott. A cerivastatinnal kezelt patkányokban a szisztolés vérnyomás jelentősen alacsonyabb volt (147 + -14 vs. 201 + -6 Hgmm). Az albuminuria 60%-kal volt alacsonyabb, annak ellenére, hogy az alkalmazott dózisban a koleszterinszint nem volt lényegesen alacsonyabb. Emellett az iNOS-termelés, illetve a foszforiláz-aktivitás is lényegesen kisebb mértékű volt.

Összefoglalva, a cervistatin csökkentette a magas ACE-II-szint okozta gyulladásos károsodást a vesében, emellett csökkentette a vérnyomást, mindamellett, hogy lényeges koleszterinszint-csökkenés nem következett be.

Móczár Csaba dr.

Endocapillaris proliferatív glomerulonephritis Parvovírus B19-fertőzött betegben. Komatsuda, A. és mtsai (Dept. of Internal Medicine, Akita University School of Medicine, Japán): Am. J. Kidney Dis., 2000, *36,* 851–854.

Az akut nephritis szindróma jellegzetesen haematuriával, proteinuriával, hypertoniával, csökkent glomerularis

filtrációval, só- és vízretencióval járó kórkép. A háttérben leggyakrabban bétahemolitikus streptococcus-fertőzés áll. Ismert azonban, hogy más baktériumok, vírusok és paraziták is okozhatnak akut nephritist.

A szövettani elváltozásra a vesében a diffúz endocapillaris proliferáció jellemző.

A humán Parvovírus (HPV)-fertőzés társulhat glomerulonephritisszel, ez azonban mesangioproliferativ glomerulonephritis.

Ez az első közlemény, mikor HPV-fertőzéshez szövettani képében endocapillaris proliferatív glomerulonephritis társult.

45 éves nőbeteg esetét közlik, aki erythema infectiosum lezajlását követően kialakult akut nephritis tüneteivel észleltek. A laboratóriumi vizsgálatok csökkent szérum C3-, C4- és CH50-szintet mutattak. A HPV-ellenes IgM és IgG antitestszint emelkedett volt. A vesebiopszia diffúz endocapillaris proliferatív glomerulonephritist igazolt IgM, IgG és C3 depozitumokkal. A glomerulusokban HPV-antigén is kimutatható volt.

A beteg állapota spontán javult, két hónappal később a komplementszintek is normalizálódtak.

Móczár Csaba dr.

A korai IgA nephropathia prognosztikai jellemzése. Mac-Moune Liai, F. és mtsai (Dept. of Anatomical and Cellular Pathology, The Chinese University of Hongkong, Kína): Am. J. Kidney Dis., 2000, *36*, 703–708.

A primer IgA nephropathia az egyik legelterjedtebb glomerularis betegség világszerte. A betegek egy része lassú progresszió után végstádiumú vesekelégtelenség állapotába került, viszont más betegeken indolens lefolyású, nem progrediáló formát mutat. Bár a betegség természete még nem tisztázott, fokozott a törekvés arra, hogy korai stádiumban meg lehessen jósolni az adott eset kimenetelét.

A szerzők az általuk használt krónikus hisztológiai jeleken alapuló szövettani gráduszt elemzik cikkükben. Ez a glomerularis, tubulointersticialis és a hialinos érelváltozások fokát, illetve jelentkezését veszi alapul. GG1: a sclerosis átlagos foka glomerulusonként 0–25%; GG2: 25–50%; GG3: nagyobb, mint 50%. A szerzők a GG1 csoportot tovább osztották GG1a: 0–10%; GG1b: 10–25% csoportokra. TIG1: tubulusatrophia és interstitialis fibrosis hiányzik vagy kevesebb mint 5%, TIG2: 5–50%, TIG3: 50% felett. Hialinos atherosclerosis (HA) hiányzik, vagy jelen van.

45 klinikailag korai stádiumban lévő (Se-kreatinin: < 1,3 mg/dl, proteinuria: < 0,4 g/nap és a beteg a biopszia időszakában nem volt hypertoniás) IgA nephropathiás beteget követtek. Az átlagos követési idő 123 hónap volt. A betegség progressziójának a vesefunkciók rosszabbodását, a fehérjeürítés fokozódását és a hypertonia megjelenését tartották.

Az eredményeket elemezve, azt találták, hogy a glomerulusok érintettsége (85% GG1, 5% GG2) gyengén korrelált a betegség progressziójával. Azonban a GG1 csoportot tovább finomítva a GG1a alcsoport lényegesen jobb prognózist mutatott. A GG2 csoport a kis esetszám miatt nem volt értékelhető. A TIG szintén jól korrelált a betegség progressziójával, azonban az alacsony rizikójú csoportokban az érzékenysége kicsi volt. A hialinizáció és a mesangialis proliferáció nem mutatott összefüggést a betegség előremenetelével.

Összefoglalva a krónikus elváltozásokon alapuló grading IgA nephropathiában jól jelzi a betegség progresszióját, különösen az alacsony gradusok esetén.

Móczár Csaba dr.

Onkológia

A COX-2 expressziója emberi tüdő-, vastagbél- és emlőtumorokban. Soslow, R. A. és mtsai (Dept. of Pathology, New York Prebyterian Hospital-Weill Medical College of Cornell University, New York, USA): Cancer, 2000, *89*, 2637–2643.

A ciklooxigenáz (COX) katalizálja a prosztaglandinok (PG) képződését arachidonsavból.

Több PG, leginkább a PGE2 elősegíti a tumorgenezist: stimulálja az angiogenezist és gátolja az immunrendszer tumorellenes aktivitását. A COX-1 konstitúcionális enzim, a gyomornyálkahártya citoprotekciójáért, a veseerek dilatációjáért felelős PG-ok katalizátora, emellett a tromboxán képzésében vesz részt.

A COX-2 termelődését bizonyos citokinek, mitogének, növekedési faktorok, onkogének és karcinogének fokozzák. Több tanulmány foglalkozik különböző daganatos betegségekben a COX-2-aktivitás fokozódásával, illetve ennek a tumorgenezisben játszott szerepével.

A COX enzimeket gátló NSAID szerek a tumorképződés incidenciáját bizonyos tumorok esetén csökkentik.

Ezekből a megfigyelésekből kiindulva a szerzők humán daganatok COX-1 és COX-2-expresszióját vizsgálták immunhisztokémiai módszerekkel.

Húsz random kiválasztott tüdő-, vastagbél- és emlőbiopsziát vagy reszekátumot vizsgáltak meg. Első lépésben meghatározták hematoxilin-eozinnal megfestett metszetek alapján az adott tumor diagnózisát és típusát. Ezt követően immunhisztokémiai eljárással vizsgálták a COX-2 reaktivitását. Az értékelésnél a festődő sejtek arányát és a festődés intenzitását vették alapul. (A kvantitatív score: nincs festődő sejt: 0,1–10% a festődő sejtek aránya: 1,11–50%:2,51–80%:3,81–100%:4 pont. A festődés intenzitása alapján: negatív: 0, gyenge: 1, közepes: 2, erős: 3 pont). Az összesített pontok alapján képeztek csoportokat: 9–12 pont: erős immunoreaktivitás, 5–8 közepes, 1–4 gyenge reaktivitás, 0 negatív eset.

Az eredményeket elemezve, azt találták, hogy a tüdőcarcinomák esetén az adenocarcinomákban 94%-os, a laphámrákokban 67%-os volt a COX-2 expressziója. Az utóbbiak esetén a keratinizáció fokával arányos volt a festődés foka.

A carcinoid esetén nem találtak COX-2-expressziót.

A vastagbélrákok is magas indexet adtak: 71%. Magasnak bizonyult az adenomák esetén is a COX-2-expresszió: 86%. Az adenomák tubularis vagy tubulovillosus adenomák votak, nagyfokú dysplasiával.

Az emlőrákok is magas festődési arányt mutattak (80–100%).

Összegezve, a szerzők megállapítják, hogy mindhárom szerv rosszindulatú rákos megbetegedéseiben magas a COX-2 expressziója, különösen a jól vagy közepesen differenciált formákban. A premalignus elváltozásokban talált magas festődési arány arra utal, hogy a COX-2-nek fontos szerepe lehet a karcinogenezisben.

Móczár Csaba dr.

Ortopédia

A boka extensor retinaculumának a szakadása egy táncosban. Tytherleing-

Strong, G., Baxandall, R., Unwin, A. (Rosneath, Elm Road, Penn, Buckingleamshire HP10 8LQ, Anglia): J. Roy. Soc. Med., 2000, *93*, 638–639.

Ízület körüli szalag- és ínsérülés a lábon és bokaízületnél gyakori a táncosoknál és balerináknál, de az extensor retinaculum szakadásáról ez ideig nem jelent meg közlés.

Esetük egy hivatásos 17 éves jégtáncos, aki hirtelen fájdalmat érzett a jobb bokatájon korcsolyázás során, melyet azután képtelent volt folytatni. Ortopéd klinikai vizsgálatakor, két héttel a sérülés után, lába fájdalmas volt és ő aggódva mutatott egy abnormális „köteget" jobb bokája előtt, a láb aktív extenziójakor. Vizsgálata során tapintható defektus volt észlelhető a boka extensor retinaculuma alsó részénél, ahol a tibialis anterior ina húrszerűen előemelkedett. Ez kifejezettebbé vált a láb dorsalflexiójakor. Emiatt a bokarégió műtéti feltárását végezték. A műtét során az extensor retinaculum alsó részének felső kötegét szakadtnak találták, aminek következtében a normál megjelenésű tibialis anterior ínhúrszerűen előemelkedett. Az extensor retinaculum maradék része intakt volt. Az alsó extensor retinaculum felső kötegét rekonstruálták a combról vett fascia lata szegmenttel. Posztoperatíve a beteg bokát immobilizálták térdig érő equinus helyzetű gipszben 3 hétig, majd további 3 hétre neutrális helyzetű gipszet helyeztek fel. Ezt követően a beteg 6 hétig fizioterápiás kezelésben részesült. Öt hónappal a műtét utáni kontrollkor a beteg panasz- és fájdalommentes volt és folytatni tudta a korábbihoz hasonló szinten a sportolást.

A szerzők hasonló sérüléssel ez ideig nem találkoztak. Nem találnak speciális okot a sérülés magyarázatára, valószínűleg krónikus irritáció játszott szerepet, azonban nem tudtak kimutatni ismételt manőverekkel sem a sérülés alapjául szolgáló betegséget. Azt sem tudják megmagyarázni, hogy a partialis ruptúra miért okozott ilyen mértékű panaszt. A csukló extensor retinaculumát gyakran hagyjuk részlegesen nyitva rheumatoid arthritisnél végzett beavatkozások során, anélkül, hogy ez zavart okozna az extensornak működésénél. Valószínű, hogy az extensor-ín lefutási irányának jelentős változása a boka felett vagy a tibialis anterior tapadás rövid távolsága e helytől tehető felelőssé.

E szokatlan eset arra figyelmeztet, hogy sporttal összefüggő bokatáji sérülések, ín-, ill. retinaculum-sérülésekkel is összefügghetnek és a háttérben nem mindig szalag- vagy csontsérülés áll.

Mike György dr.

Malignus elülső térdfájdalom. Boyle, A., Walton, N. (Accident and Energency, Dept., Addenbrookis Hospital, Cambridge CB2 2QQ, Anglia): J. R. Soc. Med., 2000, *93*, 639–640.

Elülső térdfájdalom gyakori és többnyire benignus eredetű, de nem szabad elfelejteni malignus betegségek lehetőségét sem.

32 éves nőbeteg családorvosánál jelentkezett kétoldali elülső térdfájdalom miatt, mely a jobb oldalon kifejezettebb volt. Vizsgálatakor semmi említésre méltó nem volt, eltekintve obesitasatól. A jobb térdről készült röntgenfelvétel normális volt. Javasolták, csökkentse testsúlyát, módosítsa napi aktivitását és vegyen be fájdalomcsillapítót szükség esetén. Két évvel később hasonló fájdalom miatt jelentkezett ortopédián, aki reumatológushoz küldte. Az ismételt vizsgálat és röntgenfelvétel sem mutatott említésre méltó eltérést és a diagnózis patellofemoralis arthrosis volt infrapatellaris bursitisszel. Hasonlóan a korábbihoz, testsúly- és aktivitáscsökkentést, sze. analgetikum szedését javasolták. Az ezt követő 6 hónap során duzzanat alakult ki a jobb térd inferolateralis részén, érzékenységgel a medialis ízületi résben és érzékenységgel a patella medialis és lateralis szélén. A térdmozgás teljes volt, érzékenységgel a végtagon. Süllyedése 71 mm/h volt, de a reumatoid faktor hiányzott és diagnózisát revideálták synovitisre, melynek valószínű oka inflammatorikus arthritis. 80 mg methylprednisolon injekciót kapott a térdbe, de panaszai nem szűntek, süllyedése azonban 31 mm/h-ra csökkent. Az ezt követő 5 hónap során további 2 alkalommal kapott szteroidinjekciót, azonban ez sem hozott állapotában javulást. Egy hónappal később – 3 évvel a tünetek kezdete után – a beteg hyperextensiós térdsérülést szenvedett, ami kifejezett lokális érzékenységet eredményezett és a beteg képtelenné vált nyújtott térddel a végtag emelésére. A röntgen lyticus laesiót mutatott és e helyen fracturát a patella alsó pólusánál.

Műtét során 10 ml lipohaemarthrost szívtak le az ízületből és a patella alsó pólusánál 1×1 cm-es üreget találtak, mely sárgás szövetet tartalmazott, mely beterjedt a lig. patellaebe és a környező synoviába. Szövettani vizsgálat grade 2 myxoid chondrosarcomát mutatott, inkomplett excisiós szegéllyel és az újabb műtét során a patellát és a quadriceps distalis részét excindálták. Az ismételt szövettan az excisiós szélt inkomplettnek találta, mely miatt a térd felett amputációt végeztek. A tumor, feldolgozása alapján az egész ízületet beszőtte. Hat évvel a műtét után nem észleltek lokális, ill. metasztatikus elváltozást.

Az irodalomban nem találtak közlést e helyen előforduló chondrosarcomáról. Úgy vélik, ez az első eset, hogy ilyen jellegű tumor patellából eredéséről közölnek. A skeletalis myxoid chondrosarcoma a konvencionális chondrosarcoma variánsa. Ez rendszerint low-grade malignus neoplazma lobulációval, elszórt sejtekkel, mely kerek, csillag alakú sejtekből áll, bőséges mucoid mátrixszal, mely hisztokémiailag porcra jellemző jellegzetességeket mutat és rendszerint az axialis skeletonon fordul elő. Skeletalis chondrosarcoma akár myxoid, akár nem, 1–3 grade súlyosságú, melynek metasztatikus potenciálja a grade nagyságával arányosan fokozódik. A myxoid degeneráció leíró terminológia, ami kisebb differenciálódást jelent. A chondrosarcomáknak van azonban olyan képessége, hogy az idő múlásával képesek differenciálódni. A skeletalis myxoid chondrosarcoma előfordulásánál leggyakoribb hely a medence, a femur és a tibia.

Egy patellatumorról radiológiailag nem dönthető el, hogy benignus vagy malignus-e, de a többségük (90%) benignus, a leggyakoribb diagnózis a chondroblastoma. A malignus tumorok közt a chondrosarcoma mellett haemangioendothelioma, haemangiosarcoma, lymphoma, fibrosus histiocytoma, osteoblastoma, osteosarcoma és plasmocytoma fordul elő a patellában. Metasztázis a patellában ritka, de leírt jelenség.

Patella malignus tumora esetén a patológiás törés jelenti gyakran a panaszok kezdetét. Az ízületi porc megszakadása az ízület kontaminációjához vezet és a legkisebb csontsérülés metasztázist okozhat, nevezetesen a tüdőben. Diagnózis felállítása fractura előtt nagyon ajánlatos.

Mivel a klinikai és radiológiai diagnózis bizonytalan, ezért finomtű-biopszia javasolandó, ha lehetséges, komputertomográfia kontroll mellett, vigyázva

arra, hogy ne hatoljon be a tű az ízületbe. Nyitott biopszia sarcomatosus tumoroknál javasolandó. Primer malignus csonttumor esetén a beteget azonnal speciális csontonkológiai centrumba kell irányítani. A primer patellatumor sebészi kezelése rendszerint totál patellectomiát jelent izom–ín átültetéssel, ha az extensor rendszert is reszekálni kellett.

Mike György dr.

Pszichiátria

A depresszió kezelése járóbetegeken. Whooley, M. A. és Simon, G. E. (Dept. of Veteran, Affairs Medical Center [111A1], 4150 Clement St., San Francisco, CA 94121, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 1942–1950.

A szerzők terjedelmes összefoglaló cikkben foglalkoznak a depresszió kérdésével járóbetegek körében. Az általuk megjelölt előfordulási arány: 10 járóbetegből 1 major depresszióban szenved. *[Ref.: Magyarországon az 1995-ös Szádóczky által vezetett epidemiológiai vizsgálat ennél lényegesebb magasabb arányokat mutat. Mo.-on az átlagnépesség kb. 6%-a szenved súlyos depresszióban, ennél még magasabb az enyhe és középsúlyos megbetegedések aránya.]*

A szerzők részletesen felsorolják a depresszió tüneteit és hangsúlyozzák a felismerés szükségességét (a hypertonia után a depresszió az a népbetegség, amely mind előfordulási gyakoriságánál, mind funkciókárosító jellegénél fogva a járóbeteg-ellátásban igen nagy kihívást jelent az orvosok számára). A betegség nagy százalékban nem kerül felismerésre – és a diagnosztizált esetek sem részesülnek adekvát terápiában.

A szövődmények súlyosak: hypertonia, diabetes, daganat és suicidium többek között.

A szerzők fontosnak tartják, hogy a nem pszichiáter kollégák is ismerjék a depresszió tüneteit: két hétnél tovább fennálló nyomott hangulat, kilátástalanság érzése, szorongás, reménytelenség érzése, alvászavarok, indítékszegénység, testi tünetek esetén gondoljunk depresszióra. Mivel a depressziós betegek nagy száma miatt nem minden esetben pszichiáter szakorvos kórismézi a kórképet – fontos, hogy ezen a területen minden társszakmában dolgozó kolléga alapvető ismeretekkel rendelkezzen. (Egyébként a cikk igen részletes és gyakorlati jellegű pszichofarmakológiai ismereteket tár elénk – kiegészítve a gyakorlatban használható diagnosztikus algoritmusokkal.)

A cikk terjedelme, tudományos súlya mutatja, hogy a depresszió a népbetegségek között sajnos az első helyre fog kerülni a prognózisok szerint – és csak széles körű tájékoztatással tudunk a gyógyítására, megelőzésére felkészülni.

István Tibor dr.

Sebészet

A sebészek előkészítése a 21. századra. A korszerű technológiák alkalmazásai. Satava, R. és Jones, S. B. (Yale University School of Medicine, 40 Temple Street, Suite 3-A, New Haven, CT 06510, Amerikai Egyesült Államok, E-mail: richard.satava@yale.edu): Surg. Clin. North Am., 2000, *80,* 1353–1365.

Az orvostudomány megváltozott az információs korszakban. A sebészek laparoszkópos műtéteket végeznek, a diagnosztika noninvazív digitális képalkotással történik és a betegek monitorozásához érzékelők sokaságát használják. Az elkövetkező évtizedekben ezek is meg fognak változni. A közvetlenül, kézzel végzett műtétek helyét elfoglalják a kép által vezérelt, komputerrel támogatott, robottal végzett és multimodális beavatkozások. A sebészeti oktatás is nagy átalakuláson fog átmenni az internet, a szimulációk és a standardizált metrika alkalmazása következtében. A jövő rekonstruktív sebészetéhez hozzá fog tartozni a szöveti mérnökség (tissue engineering), az organogenezis, vagy az intelligens protézisek.

Az információs korszak magával hozta a valós világ (atomok) megfelelőinek számokban (bitekben), komputereken belüli reprezentációját, amely számok azután tovább manipulálhatók. Ennek egyik első példája az orvostudományon belül a Visible Huma Project, ami egy ember CT- és MRI-képek alapján komputerrel generált megjelenítése. Ahogy ma már lehetséges az egyes belső szervek háromdimenziós képi rekonstrukciója, úgy a jövőben ez a teljes emberi testre ki fog terjedni.

Nagy fejlődést mutat a virtuális endoszkópia, különösen a kolonoszkópia. Ennek technikája sokat fog javulni a multiplanáris CT alkalmazásával. A virtuális endoszkópia további alkalmazásai a bronchoszkópia, a szinuszoszkópia, hiszteroszkópia, a ventrikuloszkópia stb., sőt olyan esetben is kivitelezhető, ahol valós endoszkópia nem végezhető el, így a belső fül vizsgálatánál. A virtuális endoszkópiák hátrányai közé tartozik, hogy ezen a módon például szövetminta nem vehető.

A háromdimenziós vizualizáció nagy szerepet játszik a sebészeti tervezésben is (tendontranszplantáció, arccsonti deformitások rekonstrukciója, csípőízületi beültetés stb.), sőt a fiziológiai paraméterek megjelenítésében is. Ez utóbbiak (például véráramlási paraméterek) egyesíthetők a háromdimenziós képi megjelenítéssel és ezen az alapon megtervezhető egy műtét funkcionális következménye. A háromdimenziós vizualizáció immáron egy évtizede segíti az idegsebészeti műtétek közben történő navigációt. Jolesz Ferenc (Harvard Egyetem) kifejlesztett egy olyan eljárást, amellyel a műtét előtt készült MR-kép egyesíthető a műtéti kép valós idejű videoképével és ezáltal mintegy „RTG-látás"-t biztosít a sebésznek. Hasonló módszert a csípőízületi beültetésre is kidolgoztak(DiGioia).

A háromdimenziós vizualizációnak és az interakciókra lehetőséget biztosító virtuális realitásnak nagy a jelentősége a sebészek képzésében (sebészeti szimulátorok). Máris van hiszteroszkópia-, anasztomózis-, anesztézia-, szonográfia- és intravénás katéter-szimulátor.

A sebész képességeit azok a képi vezérlésű, robotikai, teleoperáló rendszerek segítik, amelyek közös neve a távjelenléti (telepresence) sebészeti rendszer. Ennek alkalmazása során a sebész a betegtől távolabb egy komputeres munkaállomásnál ül és kézmozdulatai megfelelő közti felszerelések révén tevődnek át a műtétet konkrétan végző, robotikai eszközökkel mozgatott sebészi eszközökre. A komputer közbeiktatásának köszönhetően a tremor, a kézmozgások kitérése „leosztódik" (azaz, például a sebész kezének 1 cm-es kitérése a műtéti eszköz 0,1 cm-es kitérését idézi csak elő), ami növeli a precizitást, ugyanakkor a mozgó szervek (például szív) képe virtuálisan mozdulatlanná tehető (motion tracking). Ezzel a módszerrel akár távsebészet is végezhető, de a sebész és betege közötti távolság nem lehet több 320 km-nél, mivel ennél nagyobb távolság esetén már zavaró időkésés lép fel a kép és a manipulációk közvetítésében.

Távsebészeti módszerrel végeztek epehólyag-eltávolítást és szívműtétet is. Kifejlesztettek a közelmúltban egy igen nagyfokú (10 mikrométeres) preci-

zitást lehetővé tevő lézeres retinasebészeti rendszert (Paradex) is az említett mozgáskövetővel együtt. A sztereotaktikus agysebészeti eljárások során ma már nem szükséges a beteg fejéhez keretet rögzíteni, mivel létezik a keret nélküli eljárás is. Ennek egyik korszerű módszerét (open MRI) a már említett Jolesz Ferenc fejlesztette ki.

A képvezérelt sebészet számára a legnagyobb kihívást, annak a feladatnak a megoldása jelenti, hogy a komputerrel generált képet a valós idejű videoképpel pontosan fedésbe tudják hozni, mégpedig a műtét közbeni mozgások állandó figyelembevételével.

Ezeket az új technológiákat, az ellátás minőségét, költségeit, kockázatait és a betegek elégedettségét illetően, szigorú vizsgálatoknak vetik alá. Ehhez megfelelő metrikára és elemző eszközökre van szükség. Az információs korszak azonban rendelkezik ezekkel. A virtuális endoszkópia magában foglal precíz mérőeszközöket is.

Összehasonlítható továbbá a virtuális és valós endoszkópia eredménye. Objektíven mérhető a távsebészeti rendszerekkel és a sebészeti szimulátorokkal végzett ténykedések kivitelezése és eredményessége is. Mivel a diagnózis (betegspecifikus háromdimenziós anatómiai abnormalitások), a terápia (távsebészeti beavatkozás) és az oktatás (sebészeti szimuláció) ugyanazokat a képeket és eszközöket használja, ezért a sebészeti ellátás teljes spektruma integrálható ugyanabba az egyetlen rendszerbe. Ennek révén lehetséges egy igen jó operatőr műtét közbeni kézmozdulatainak rögzítése, majd ezek visszajátszása a szimulátorba, azzal a céllal, hogy a kiképzés alatt álló sebész a szimulációs gyakorlat során érezze a vezető kezet. Ezekből össze lehet állítani egy gyűjteményt, amit azután akár az interneten keresztül is hozzáférhetővé lehet tenni minden érdeklődő „sebésztanonc" számára.

Az információs korszakkal egyidőben forradalmi változások történnek a biotechnológiában és a fizikai tudományokban is. A jövő valószínűleg létrehozza ezek egyesülését, talán Bio-Intelligencia Korszak néven. Korunkban a biológiai és fizikai tudományok határterületén kialakult egy teljesen új világ, amelybe beletartoznak a bioérzékelők, a bioanyagok és a biomimetika. Léteznek ma olyan új anyagok, amelyek biológiai rendszereket utánoznak, azaz csoportosulnak, folyamatosan alkalmazkodnak és képesek önmagukat megjavítani. Mikroeszközöknek élő rendszerekbe való beültetésével lehetővé válik az illető élő rendszernek a monitorozása. A fizika és az információ világának határterületén helyezkednek el a robotok, a MEMS (mikroelektromechanikai eszközök), a nanotechnológia és a spintronika. Az információ és a biológiai rendszerek határterületén megjelent a bioinformatika, a biokomputerizáció, a genomika és a molekuláris mérnökség. Ezekből a tudományokból alakultak ki azután a masszív, heterogén adatbázisok, a genetikus algoritmusok, a komputeres gyógyszertervezés és a szöveti mérnökség. Azt ma még senki sem tudja, hogy mi lesz akkor, ha a leírtak integrációja is bekövetkezik. Talán létrehozhatóvá válik egy „celluláris cyborg", amely rendelkezik egy élő rendszer alkalmazkodó képességével, képes egy fizikai gép munkáját elvégezni és ténykedéseit intelligensen vezérelni. A technológiai haladás következtében a határok eltolódnak a mikron és angstrom méretek felé és ugyanakkor egyre növekvő komplexitású ténykedések kivitelezése válik lehetségessé az egyre kisebb méretű eszközökkel. Hogy ennek mi lesz a hatása a sebészetre, az ma még tisztázatlan kérdés. Talán ilyen rendszerekkel lehetségessé fog válni a műtétek mikroméretekben való végzése, akár egyetlen sejten is. A jövő sebészének ismeretekkel kell majd rendelkeznie a molekuláris modellezéssel, az interface technológiával és a rendszerintegrációval kapcsolatban. Mindenesetre igen nehéz azokat az új technológiákat azonosítani, amit a sebészet a közeli és a távolabbi jövőben alkalmazni tud majd. Nehéz annak az előrejelzése is, hogy mi lesz a jövő sebészének szerepe.

A tanulság mindebből az, hogy a sebésznek nyitottnak kell lennie, vizsgálnia kell az új irányzatokat és bátran kell változnia és változtatnia akkor, ha ennek szükségessége bebizonyosodott. A tájékozottság és a felkészültség a biztosítéka a nyitottságnak. „A prepared mind is an open mind."

Dervaderics János dr.

Stroke

A phenylpropanolamin és az agyvérzés kockázata. Kernan, W. N. és mtsai (Dept. of Med., Yale Univ. School of Med., P. O. Box, 208025, New Haven, CT 06520-8025, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1826–1832.

Az USA-ban a sympathomimeticus phenylpropanolamint havonként milliós nagyságrendben használják étvágycsökkentő szerként, valamint köhögés és megfázás ellen. 1979 óta eddig több mint 30 esetet írtak le, amelyekben összefüggést véltek felfedezni a szer és az intracranialis vérzések fellépte között.

1992-ben a Food and Drug Administration (FDA) kérésére 7 amerikai állam 43 kórháza működött közre abban, hogy a szer vérzést okozó hatásáról pontosabb adatokat nyerjenek. Erről szól a jelen beszámoló.

1994 vége és 1999. júliusa között az említett intézetek 1714 agyvérzéses esetet regisztráltak, közülük választották ki azt a *702 beteget,* akiknek *a vérzést megelőző 30 napos időszakában valamilyen phenylpropanolamin-készítmény szerepelt a gyógyszeres előzményben.* Hozzájuk kétszer ennyi számú, 18–49 év közötti lakost választottak kontrollnak. Az így összeállított személyek klinikai jellemzőikben abban tértek el, hogy a vérzést elszenvedettek között jóval alacsonyabb iskolai végzettségűek voltak, szignifikánsan többen dohányoztak közülük, alkohol- és kokainfogyasztásuk is gyakoribb volt, a hypertoniás előzmény és a családi vonatkozású agyvérzés is gyakrabban fordult elő és fekete etnikumú is több volt köztük.

A zömmel telefonon történt megkeresések során gondosan feltérképezték a vérzést megelőző 30 napon belüli egyéb gyógyszerfogyasztást a válogatott esetekben a phenylpropanolamin napi adagjának összefüggését az elszenvedett koponyán belüli vérzéssel.

Az eredmények részben erősítették meg az esetközlések közvetkeztetéseit. Így például a *nőkre* vonatkoztatott valószínűségi arány az *étvágycsökkentőként használt szer* és az *agyvérzés kockázata* között *16,58* volt és *3,13 a szer első használata utáni összefüggést tekintve.* Ez utóbbiba a köhögés és megfázás miatt használt szerek is beletartoztak. Ha a *nemeket együtt vizsgálták,* a *valószínűségi arány jóval kisebb,* csak *1,49* volt a phenylpropanolamin-tartalmú szerek szedése és az agyvérzés között. Ez az arány azonban *jelentősen megugrott 15,92-re,* akkor, amikor *csak az étvágycsökkentő szerként használatos phenylpropanolaminról volt szó.* Ha a szer napi adagja 75 mg-nál nagyobb volt, a kockázati valószínűségi arány is jelentősen megnövekedett. *Férfiakra vonatkoztatva nem mutatkozott*

fokozott kockázat agyvérzésre, a köhögés és megfázás miatt szedett phenylpropanolamin szereket tekintve. Férfiak a vizsgáltak között nem használtak étvágycsökkentő szereket.

Iványi János dr.

Szexológia

A háziorvosok állásfoglalása a 16 éven aluliak szexuális aktivitásáról. Garside, R., Ayres, R., Owen, M. R. és mtsai (Institute of Population Studies, University of Exeter, UK): J. R. Soc. Med., 2000, *93*, 563–564.

Észak- és Kelet-Devonban csak 1 családtervezési ambulancia működik, ezért szexuális gondjaikkal az ottani emberek általában a háziorvost keresik fel.

321, ezen a területen dolgozó háziorvosnak küldtek kérdőívet a 16 éven aluliak szexuális életével kapcsolatban.

Válasz 73%-uktól (235 fő) érkezett. Közel 3/4-ük jónak látná, ha a szülők értesülnének arról, ha a 16 év alatti gyermekük tanácsért vagy fogamzásgátló szerért fordul hozzájuk. Ezzel szemben több mint 90%-uk értett egyet azzal, hogy ugyanolyan titkosan kell kezelni a 16 év alattiak problémáit, mint az ennél idősebb páciensekét.

A háziorvosok 1/3-a próbálná meg a 16 év alattiaknak javasolni, hogy várjanak a szexuális élet elkezdésével. Az orvosok 3%-a szerint a fogamzásgátló felírása serkent a túl korai szexuális élet megkezdésére.

Annak ellenére, hogy a háziorvosok elismerik az orvosi titok fontosságát a szexuális élettel kapcsolatban, a tinédzsereket elriaszthatja a tanácsadástól, ha szüleiket is informálni akarják, vagy le akarják őket beszélni a szexuális élet túl korai megkezdéséről.

Gyakorlatiasabb iránymutatásra lenne szükség, mely figyelembe veszi a fiatalok félelmét és a háziorvosok véleményét is.

[Ref.: Magyarországon már működnek ún. tinédzser-ambulanciák, ahol a fiatalok szakértő segítségét kérhetik Ezek csak a nagyobb városokban elérhetők, így a kisebb településeken a háziorvosok a cikkben leírthoz hasonló problémákkal néznek szembe.]

Hidvégi Edit dr.

Szív- és érsebészet

Műtét a működő szíven. Borst, C. (Experimental Cardiology, Utrecht University Medical Center, Utrecht, Hollandia): Scientific American (E-mail: www.sciam.com), 2000, október, 46–51.

A koszorúér bypass-műtétje gyakori beavatkozás, amiből évente közel 800 ezret hajtanak végre szerte a világban. Az ilyen műtétek azonban nem mentesek a kockázatoktól és ezenkívül drágák is. A műtét során a sebész az elzáródott artériát a mellkasból, vagy a lábból vett érrel hidalja át.

A műtét hagyományos kivitelezése során megnyitják a mellkast („cracking"), majd a műtét közel egy órás időtartamára cardioplegiás oldattal leállítják a szívet, mivel a sebész csak az álló szíven tudta korábban a műtétet elvégezni. A beteg ezen idő alatt szív–tüdőgépre van rákapcsolva, amit 40 évvel ezelőtt vezettek be a szívsebészetbe. Eközben az aortából debris válhat le és ez agyvérzést idézhet elő. Az újraindított szív működése is mutathat zavarokat, aminek egyik tünete az alacsony vérnyomás. Az ilyen műtét utáni lábadozás hosszú és fertőzések, láz, szervi zavarok is felléphetnek. A műtét letalitása az életkorral nő.

Az 1990-es évek közepe óta többen, így a cikk szerzője is, elkezdett foglalkozni annak az elképzelésnek a kidolgozásával, hogy ezt a műtétet a működő szíven, azaz a szív–tüdőgép nélkül hajtsák végre. Mások pedig hozzákezdtek a műtét minimálinvazív módon, endoszkóppal való elvégzésének kifejlesztéséhez.

Az 1990-es évek első felében két dél-amerikai szívsebész, Benetti (Buenos Aires) és Buffolo (Sao Paulo) egymástól függetlenül eljárást dolgoztak ki a mozgó szíven való bypass-műtétre, amit a cikk szerzője és munkatársai is kipróbáltak. Az eljárás abban állt, hogy segédvarratok segítségével és kézzel igyekeztek a szív egy részét mozdulatlanná tenni. Az eljárást több szívsebész is kipróbálta és mivel bonyolultnak találták, ez a technika alig talált követőkre.

A cikk szerzője és munkatársai ezt követően kifejlesztették a James Bond filmekből vett elnevezéssel Octopusnak nevezett szívstabilizáló eszközüket, amelyet betegen 1995 szeptemberében próbáltak ki. Ez az eszköz elterjedt és segítségével a 2000. évig közel 50 ezer szívműtétet hajtottak végre világszerte. Az Octopus szívás révén teszi mozdulatlanná a műtéti területnek megfelelően a szívet.

Ezzel egyidőben mások is kifejlesztettek különféle stabilizáló eszközöket, úgyhogy jelenleg 13 mechanikai stabilizátor-változat van használatban a szívsebészek körében.

1999-re a bypass-műtétek 10%-át végezték szív–tüdőgép nélkül. Az említett argentin Benetti volt az első, aki ezt a műtétet megpróbálta a bordák között ejtett kicsiny, 8 cm-es nyíláson keresztül végrehajtani. Ez a változat csak azokon a betegeken végezhető el, akiknek egyetlen bypassra van szükségük, mégpedig a szív elülső felszínén. Ennek során csupán szétfeszítik a bordákat, azaz nincs szükség a mellkas megnyitására. Ugyanezt, a működő szíven kis behatoláson át végrehajtott műtétet videofelvételen mutatta be 1994-ben Subramanian (New York) egy Rómában tartott továbbképzésen. A technika azután terjedt el világszerte, hogy az olasz Calafiore nagy beteganyagon végzett műtéteinek jó eredményeiről beszámolt.

Az 1995-ben Utrechtben tartott minimálinvazív szívsebészeti workshop idejére már több ezer beteg esett át ilyen jellegű műtéten. Mára a mechanikai stabilizátorral működő szíven végrehajtott műtéten átesett betegek száma 200 000 körül van. A követéses vizsgálatok azt mutatják, hogy ezeknél a betegeknél kevesebb komplikáció lépett fel, úgy a műtét alatt, mint azután.

A bypass-műtétek egy további fejlesztési iránya a műtét endoszkópos eszközeinek és módszerének kifejlesztése irányába indult meg 1991-ben a Stanford Egyetemen (Egyesült Államok), melynek a közreműködésével egy erre szakosodott cég is alakult Heartport néven (jelenlegi székhelye Redwood City, California). Ideális az lenne, ha a szívsebész egy valóban minimálinvazív bypass-műtétet tudna végrehajtani zárt mellkas mellett a működő szíven.

A hagyományos endoszkópos eszközök használatával járó fogyatékosságok miatt a kutatók megkezdték a robottal végrehajtott endoszkópos szívsebészeti eszközök és eljárások kidolgozását. Ezekben a rendszerekben a sebészeti eszközöket nem közvetlenül, hanem egy speciális munkaállomásról irányítja a sebész keze. Az operatőr a mellkasba vezetett kamerákon keresztül háromdimenziósan látja a történéseket, ugyanekkor kézmozdulatai áttevődnek a robotkarokra és ezeken ke-

resztül az endoszkópos műtéti eszközökre.

Az első robottal végzett bypass-műtétet szív-tüdőgép segítségével Mohr, Falk és Diegler (Drezda), továbbá Carpentier és Loulmet (Párizs) hajtotta végre. Ezek a sebészek kombinálták a Heartport eljárást a daVinci nevű endoszkópos robotsebészeti rendszerrel, amit az Intuitive Surgical nevű amerikai cég fejlesztett ki. 1999 szeptemberében hajtották végre az ugyancsak amerikai cég (Computer Motion) által kifejlesztett Zeus nevű szívsebészi robottal az első komputerrel asszisztált, zárt mellkas mellett, működő szíven történő bypass-műtétet (Boyd). Ez az első műtét egy teljes napig tartott! A 2000. év közepére azonban a világ különböző részein (München, Lipcse, Drezda, London, Ontario) lévő szívsebészeti központokban sikerült a műtéti időt három–négy órára csökkenteni. A robottal végzett szívsebészeti és egyéb műtétek elterjedőben vannak. A technológia fejlődésével idővel a sebészeti képzés résztvevői a pilótákhoz hasonlóan gyakorolhatják majd az endoszkópos koszorúér-sebészetet. A további fejlesztések közé tartozik egy olyan konnektor („snap"), amelynek segítségével varrat nélkül, gyorsan lehet a bypasst létrehozni. A sebészeti fejlesztések és fejlődés ellenére az orvostudomány fő célja a koszorúér-betegségek megelőzése kell hogy legyen.

Dervaderics János dr.

Súlyos angina percutan transmyocardialis lézer-revascularisatiós kezelése: a PACIFIC randomizált vizsgálat. Oesterie, S. N., Sanborn, T. A., Ali, N. és mtsai (Division of Cardiology, Massachusets General Hospital, Boston, USA): Lancet, 2000, *356*, 1705–1710.

Anginás betegek egy jelentékeny csoportjánál diffúz coronaria-betegség határolja be a konvencionális sebészeti vagy angioplasticai revascularisatio lehetőségét. Ezen betegek kezelésében a transmyocardialis lézer-revascularisatiót (TMR), mint palliatív megoldást fogadta el a közelmúltban az amerikai Food and Drug Administration. Thoracotomiából végzett TMR során az epicardium felől lézerrel több, 4–6 mm mélységű, pontszerű csatornát hoznak létre az ischaemiás myocardium területen. Nagy randomizált vizsgálatok bizonyították a műtét hatékonyságát az anginás panaszok csökkentésében, a terhelhetőség növekedésében, az életminőség javulásában. Bár a mechanizmus nem teljesen ismert, feltételezhető, hogy részét képezi az angiogenezis-stimuláció, ill. a regionális myocardialis denerváció.

A TMR szolgált alapjául a percutan transmyocardialis lézer-revascularisatio (PTMR) – egy kevésbé invazív katéteres eljárás – kifejlesztésének, amely során a csatornákat az endocardium felől „fúrják" a myocardiumba. Jelen multicentrikus, prospektív randomizált vizsgálat célja volt bizonyítani, hogy a PTMR maximális gyógyszeres terápia mellett mind a beavatkozás előtti kontrollhoz, mind a PTMR-re nem kerülő betegek csoportjához viszonyítva jobb terhelhetőséget eredményez az 1 éves utánkövetésnél.

A vizsgálatba beválasztották 13 centrum azon betegeit, akik legalább két antianginás gyógyszer maximális dózisa mellett Canadian Cardiac Society (CCS) III., ill. IV-es angina besorolásúak voltak, bal kamrai ejekciós frakciójuk minimálisan 30% volt és akiknél a dypiridamol-tallium stressz teszt reverzíbilis perfúziózavart váltott ki. A 221 beteg közül randomizálás után 110 beteg Holmium:YAG lézer PTMR-re került, tovább alkalmazott gyógyszeres terápia mellett, 111 beteg változatlan gyógyszeres ellátásban részesült.

A vizsgálati időszak alatt 8 beteg halt meg a PTMR csoportban – 3 myocardialis infarctusban, 3 szívmegállásban, 1 szívelégtelenségben, 1 légzésleállásban és 3 a gyógyszeres csoportban, myocardialis infarctusban. A két csoport egyéves túlélésében szignifikáns különbség nem volt. 19 beteg kimaradt az utánkövetésből, így az eredmények 92 PTMR és 99 gyógyszeres beteg adatait mutatják. A terhelhetőségi idő (medián) szignifikánsan ($p = 0{,}008$), 89,0 s-mal növekedett a PTMR csoportban (szélsőérték: -15 és 183 s) a gyógyszeres csoporttal szemben: 12,5 s (-67 és 125 s). A 12 hónapos kontrollnál a kiindulási értékhez képest a terhelhetőségi idő 60 s-nál többel növekedett a betegek 54%-ában a PTMR csoportban, ill. 39%-ban a gyógyszeres csoportban ($p = 0{,}06$). Az egyéves funkcionális állapotfelmérést (CCS besorolás) végző orvosok az egyes betegeknél alkalmazott terápia ismerete nélkül két, vagy háromosztálynyi javulást jelöltek meg 42 betegnél a PTMR csoportban és mindössze 11 betegnél a kizárólag gyógyszerrel kezelt csoportban ($p = 0{,}002$). A szubjektív panaszok felmérésekor a Seattle angina kérdőív szignifikánsan jobb eredményt mutatott a PTMR csoportban.

A fentiekben foglaltakat tekintve, bár a mechanizmussal kapcsolatban megoszlanak a vélemények és a placebohatás nem zárható ki, a jelen vizsgálat adott betegcsoportban klinikai javulást bizonyított. A vizsgálat bizonyítja, hogy a PTMR invazív kardiológusok számára relatíve könnyen elsajátítható kevés szövődménnyel (13 esetben akut szövődmény: vascularis, pericardialis effusio, ill. perforatio) járó eljárás). A PTMR jelenleg nem elterjedt beavatkozás, a közeljövőben alkalmazása szóba jöhet azon szűk betegcsoportnál, akiknél az angina szívsebészeti és angioplasticai oki terápiája nem jöhet szóba diffúz ischaemia miatt, valamint a tüneti kezelés nem eredményez javulást.

Zima Endre dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Endometriosis okozta ureterelzáródás és appendix-mucokele. O'Sullivan, M. J. és mtsai (Academic Department of Surgery, Department of Urology, Cork University Hospital, Cork, Írország): Br. J. Obstet. Gynaecol., 2001, *108*, 124.

A 31 éves nőnek 3 hete fájt a jobb csípőárka és a jobb lágyéka. Húgyuti vagy gastrointestinalis panaszai nem voltak. A mensese rendben volt. A tüneteit nem jellemezte ciklikusság. Fizikálisan eltérést nem találtak. Az iv. urogram, az UH és a CT jobb oldalon hydronephrosist, hydrouretert és a jobb ovarium cystáját mutatta.

A laparotomia a medencében az uretert is érintő endometriosist és retrocoecalis masszát talált. A coecumból és a terminalis ileumból excisiót vettek és ileocoecalis anastomosist hoztak létre. Korlátolt ureterolysist készítettek és az ureterotomiába ureterstentet tettek.

A szövettan sok gócú endometriosist igazolt az appendixben, amely a lumenét elzárta és az appendix mucokeléjét okozta. A terminalis ileumban is volt endometriosis. Négy hónap múlva az ureterstentet eltávolították. Az iv. urogram az ureterelzáródás kielégítő javulását mutatta.

Medencei endometriosisban az ureter csak 1,2%-ban záródik el. Az endometriosis okozta appendix-mucokele elvétve lép fel. Az appendix endo-

metriosisa igen szokatlan, legtöbbször mellékleletként fordul elő. Néha utánozhatja az akut appendicitist, máskor ciklikus fájdalmakat okoz, ritkán akut alsó gastrointestinalis vérzésben nyilvánul meg.

Az appendix endometriosis okozta mucokeléje nagy ritkaság. Eddig három esetet ismertettek. A szerzők tudtával ők közlik az első endometriosis kiváltotta ureterelzáródást és appendix-mucokelét.

Kollár Lajos dr.

A menopausalis tünetek. Rymer, J. és Morris, E. P. (Guy's, King's and St. Thomas's Medical School, London): BMJ, 2000, *321*, 1516–1519.

A klinikai evidenciák sorozatban megjelent összefoglaló tanulmány a menopausa tüneteire adható gyógyszeres és nem gyógyszeres lehetőségeket foglalja össze, melyek célja a menopausalis tünetek csökkentése, illetve prevenciója, valamint az életminőség javítása. Ennek megfelelően a vizsgált paraméterek a vazomotoros tünetek gyakorisága és súlyossága, az urogenitalis és a pszichológiai tünetek, valamint az életminőség voltak. A következtetéseket randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok és összefoglaló tanulmányok elemzése alapján vonták le.

Ösztrogének: Több mint 40 randomizált tanulmány igazolta, hogy az ösztrogének javítják a vazomotoros tüneteket, valamint a bevitel módjától függetlenül az urogenitalis panaszokat és a depressziót is. Alzheimer-kórban az ösztrogén-kezelés során a kognitív funkció javulására nincsenek egyértelmű bizonyítékok. Az életminőség szempontjából négy randomizált, kontrollált tanulmány is bizonyítja a javulást placeboval szemben. A jelentősebb mellékhatások a vénás thromboemboliás megbetegedés, az emlőcarcinoma és az endometrium-carcinoma lehetnek. 51 tanulmány 160 000 betege alapján az ösztrogén-kezelés évente 1,1–3,6%-kal növeli az emlőcarcinoma rizikóját.

Progesztagének: A progesztagének – több tanulmány alapján – önmagukban adva egyértelműen csökkentik a vazomotoros tüneteket, de a többi vizsgált paraméter szempontjából, az életminőséget is beleértve, nem mutatható ki előnyös hatás. Mindenesetre meg kell jegyezni, hogy a progesztagéneket ritkán adják önmagukban, ösztrogén nélkül, így nehéz a hatást izolálni.

Tibolon: Több randomizált tanulmány is igazolta, hogy a tibolon csökkenti a vazomotoros tüneteket, a hüvelyszárazságot és fokozza a libidót. A csontdenzitást is fokozza 3–36 hónapos kezelés során a kiindulási értékhez, vagy placebohoz viszonyítva. A mellékhatásokat tekintve a kontrollált tanulmányok nem igazoltak semmilyen komoly mellékhatást. Egy nem randomizált tanulmány alapján 10%-ban áttöréses vérzés következett be.

Fitoösztrogének: Csak korlátozottan értékelhető adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a fitoösztrogéneket tartalmazó szójaliszt csökkenti a vazomotoros tüneteket. Az egyéb menopausalis tünetekre vonatkozóan nincsenek randomizált vizsgálatok. Másrészt viszont a fitoösztrogéneknek nincs szignifikáns mellékhatásuk.

Clonidin: Két randomizált tanulmány igazolta, hogy a clonidin csökkenti a vazomotoros tüneteket. A clonidin jelentős mellékhatást nem mutat.

Tesztoszteron: A tesztoszteron fokozza a szexuális örömöt és a libidót egy tanulmány alapján, melyben kis dózisban ösztrogén-kezeléssel együtt alkalmazták. Androgenizációs mellékhatásokkal nem kell számolni.

Antidepresszánsok: Nem található elegendő bizonyíték az irodalomban, arra vonatkozóan, hogy az antidepresszánsok kedvező hatással lennének a menopausalis tünetekre, ugyanakkor viszont központi idegrendszeri mellékhatásaik lehetnek.

Összefoglalva megállapítható, hogy a menopausalis tünetek kezelésére az ösztrogének és a tibolon egyértelműen előnyösek, a progeszteron és a clonidin valószínűleg előnyös, a fitoösztrogének, a tesztoszteron és az antidepresszánsok hatása még nem ismert eléggé.

Szilágyi András dr.

Toxikológia

Tizenöt éves fiú fulmináns májelégtelensége. Pomerance, H. H. és mtsai (University of South Florida, College of Medicine, Tampa, and All Children's Hospital, St. Petersburg, Florida): J. Pediatr., 2000, *137*, 114.

A 15 éves fiú 4 napja hányt és vizes székletei voltak hasi görcsökkel. Vérhányás és zavart tudat miatt vitték a klinikára.

A hőmérséklete 37 °C, a pulzusa 159/min., a légzésszáma 30/min volt. A kötőhártyák sárgaságát, a máj megnagyobbodását észlelték. A felszólításokra nem reagált. A fehérvérsejtek száma 18,5 G/l, a vércukorszint 19 mg/dl, az össz-bilirubin, 9,3 mg/dl, az AST, ALT igen magas, a protrombinidő megnyúlt.

Néhány társával 4 napja gombateát ittak. Betegünk itta az üledéket. A barátainál nem jelentkeztek tünetek. A diagnózis: Amanita phalloides, gyilkosgalóca-mérgezés. Akut fulmináns májelégtelenség coagulopathiával, encephalopathiával és septicaemiával.

Azonnal endotrachealis tubust vezettek le. Iv. dextróz mellett a coagulopathiára friss fagyasztott plazmát és K-vitamint adtak. Állati szénnel és gastroduodenalis mosásokkal a toxin további felszívódását igyekeztek gátolni, de hypoglykaemiája és a coagulopathiája megmaradt. Másnap májátültetést végeztek. Az eltávolított májban a hepatocyták többsége elhalt.

A gyilkosgalócának olajzöld-barnás kalapja van fehér lemezekkel. A szárán gallér és bocskor. Az alfa-amanitin toxinja felszívódik a gyomor-bélcsatornából, átjut a májsejtek membránján és enterohepaticus cirkulációt végez. A toxin többségét a szérumból a vesék ürítik ki.

A mérgezés 4 szakaszban zajlik le: 1. A kezdeti, kb. 6 órás látens szak tünetmentes. 2. Gastrointestinalis szak hányással, vizes hasmenéssel és görcsökkel. 3. A második látens szakban jelentős a klinikai javulás, de romlik a máj- és vesefunkció. 4. A hepaticus fázisban, 48–96 óra múlva, rosszabbodik a neurológiai állapot és a súlyos májkárosodás sárgaságban, acidosisban, hypoglykaemiában és coagulopathiában nyilvánul meg.

Az irreverzíbilis májkárosodás májátültetést igényel. Igen rossz a prognózis 10 éves kor alatt, ha a lappangási idő rövid és súlyos a coagulopathia. A mortalitás 20–30%.

Betegükben a kóma a 8. nap elmúlt. Az átültetett máj jól működött, a hypoglykaemia és a coagulopathia megszűnt. Neurológiailag tovább javult. Műtét után a 23. nap maradandó károsodások nélkül a fiút hazavitték.

Kollár Lajos dr.

Az etilénglikol-, a metanol- és az izopropil-alkohol-mérgezés kezelése. Abramson, S. és mtsai (Renal Division, Brigham

and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA): Curr. Opin. Nephrol. Hypertension, 2000, 9, 695–701.

A három alkoholféleséggel történt mérgezések talán a leggyakoribb intoxikációk, mellyel a nefrológusok találkoznak. Maguk a vegyületek és a metabolitjaik is jól dializálhatók. Az etilénglikol édes folyadék, melyet hűtőfolyadékként hígítva elterjedten használnak. Etilalkohollal összetévesztve, azt helyettesítve különböző italok előállításakor, öngyilkossági szándékkal elfogyasztva okoz általában mérgezést. A szervezetbe jutva az alkoholdehidrogenáz (ADH) oxidálja glikolaldehiddé, majd ez gyorsan tovább oxidálódik glikolsavvá. A glikolsav önmagában is mérgező, de a vesén keresztül oxoláttá alakulva ürül, mely Ca-mal kicsapódik a tubulusokban. A mérgezés lefolyása e metabolikus sornak megfelelően három stádiumban zajlik. 1. az etilénglikol okozta részegséghez hasonló állapot, majd a metabolizmus beindulásával a toxikus metabolitok okozta 2. fázis, mely súlyos cardiopulmonalis elégtelenséggel, ARDS-sel jár. Ha a beteg túléli ezeket a fázisokat, a vesekárosodás tünetei alakulnak ki. A laboratóriumi paraméterek közül a tág anion gappel járó, súlyos metabolikus acidózis és az ozmotikus gap kiszélesedése jellemző. A vizeletüledékben oxalátkristályok jelennek meg.

A kezelésben a cardiorespiratoricus állapot stabilizálása, az acidózis korrekciója, mint szupportív kezelés fontos. Specifikus terápiát az ADH gátlása és így a toxikus metabolitok kialakulásának gátlása jelenti. Ezt etilalkohol po., vagy parenterális bevitelével lehet elérni. A cikk említi a fomepizol nevű vegyületet, mellyel ugyanezt a célt lehet elérni. A toxicitása kisebb és mellékhatása kevesebb, mint az alkoholé. 50 mg/l-es etilénglikol szérumkoncentráció felett és súlyos acidózis esetén kell a hemodialízist elkezdeni. Ezt folytatni kell a 20 mg/dl-es szint eléréséig, illetve az acidózis korrekciójáig. Mind az etilalkoholt, mind a fomepizolt pótolni kell a dialízis idején, mert mindkettő jól dializálható.

A metanol-mérgezés hasonló tünetekkel jár. Itt nem kell a veseszövődménnyel számolni, viszont jellemző a látóideg károsodása. A laboratóriumi eltérések is hasonlóak. Ebben az esetben is az ADH bontja a metanolt formaldehiddé, majd ez hangyasavvá oxidálódik. A kezelés szintén hasonló, mint az etilénglikol esetén. Kísérletes megfigyelések azt mutatták, hogy a folsav a hangyasav bomlását fokozza, ezért alkalmazása megkísérelhető

Az izopropil-alkohol az ADH-án keresztül acetonná oxidálódik. Ez kevésbé mérgező, mint az izopropanol, ezért ebben az esetben az enzim gátlása nem jön szóba. A laboratóriumi eltérésekben a jelentős acidózis hiányzik. (Magas szérum- vagy vizelet-acetonszint acidózis nélkül izopropil-alkohol-mérgezésre utal.) A kezelésben a szupportív ellátáson kívül a hemodialízis elkezdése a legfontosabb.

Mivel mindhárom alkoholféleség önmagában és a metabolitjai is jól dializálhatók és így a beteg a súlyosabb egészségkárosodástól megmenekülhet, fontos a nefrológus mielőbbi bevonása ezen betegek kezelésébe.

Móczár Csaba dr.

HÍREK

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** *2001. május 28-án, 14.30 órai* kezdettel tudományos ülést tart az ORFI Lukács Klubban, melynek programja:

1. *Dr. Apáthy Ágnes:* A derékfájás kezelésének korszerű szemlélete
2. *Dr. Komoly Sámuel:* A derékfájás a neurológus szemével
3. *Dr. Szeli Dóra:* A non-szteroidok az endoszkópián keresztül

Richter Gedeon Rt. által szponzorált szimpózium.

A **Semmelweis Egyetem** és a **Szent István Kórház Tudományos Bizottsága** a **II. sz. Belgyógyászati Osztály** szervezésében Prof. Dr. Kammerer László c. egyetemi tanár, az MTA doktora 70. születésnapja alkalmával a Semmelweis Egyetem NET Dísztermében *2001. május 29-én, 14.00–17.00 óráig* ünnepi tudományos ülést rendez, melyre szeretettel meghívjuk.

Program:
Dr. Vörös Péter: Ünnepi megnyitó
Dr. Romics László: Dyslipidaemiák 2 típusú diabetesben (15 perc)
Dr. Pogátsa Gábor: Hogyan idézheti elő a szív- és érszövődményeket a hyperglicaemia (15 perc)
Dr. Korányi László: A molekuláris genetika lehetőségei a diabetes pandemia megfékezésére (15 perc)
Dr. Vörös Péter: Az anyagcsere egyensúly és a hypertonia jelentősége a diabeteses nephropathia progresszió jában (10 perc)
Dr. Tóth Lajos Kázmér: 24 órás vérnyomás-ellenőrzés jelentősége diabetes mellitusban (10 perc)
Dr. Lengyel Zoltán: Uraemiás cukorbetegek vesepótló kezelése (10 perc)
Fogadás, kötetlen beszélgetés.
Az ünnepi ülés támogatói: AstraZeneca, FMC Magyarország, Lilly Hungaria Kft., Novo Nordisk Hungaria Kft.

BICOM (4.0 verzió) allergiavizsgáló és diagnosztikai terápiás készülék tartozékokkal, tesztkészlettel lízingből visszavett, portfólió tisztítás miatt eladó 2.000.000.- Ft+Áfa összegért, illetve tartós bérbe vehető. További információ:
Virág József 06-20-9656-052

A **Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum II. Belgyógyászati Klinika** és **Kardiológiai Központja,** néhai tanszékvezetője, Cserháti István professzor emléke előtt tisztelegve *2001. október 19-én* hetedik alkalommal rendezi meg a *Fiatalok Tudományos Fórumát, a Cserháti István Emlékülést.*
Az immár hagyománnyá vált rendezvény célja, hogy a belgyógyászat és annak határterületein tevékenykedő fiatal kollégák nyilvános bemutatkozási lehetőséget kapjanak. Előadás-kivonatokat a 35 évnél nem idősebb orvosoktól, gyógyszerészektől, kutatóktól, illetve kiemelkedő tudományos diákköri munkát végző hallgatóktól várunk *2001. június 15-ig* a következő címen: SZTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 6701 Szeged, Pf. 427
A borítékon kérjük feltüntetni:
„Cserháti István Emlékülés"
Az előadás-kivonatok formai követelményeiről levélben adunk felvilágosítást. A bemutatásra kerülő munkákat a tudományág jeles hazai képviselői szekciónként bírálják és szponzorok segítségével díjazzák.

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™ ORKI által minősített speciális amerikai thermoterápiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%" egy klinikai teszt eredménye. Keressék a patikákban. A patikák a legnagyobb gyógyszer-nagykereskedőktől rendelhetik meg.
Kérjük ajánlják betegeiknek!
BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
Sax Kft.,Tel.: 409-3643,
E-mail: saxkft@gepaard.net

Orvosi rendelők bérelhetők Nemzeti Szállónál a Blaha Lujza téren.
Érdeklődni lehet: 06-30-932-2584

Prof. Dr. Vizi E. Szilveszter akadémikus, a MTA alelnöke, a Magyar Orvostörténelmi Társaság elnöke meghívására május végén Budapestre érkezik az International Society for History of Medicine (ISHM) elnöke Prof. Dr. Jean-Pierre Tricot (Brüsszel) és főtitkára, dr. Alain Lellouch (Párizs). A látogatás előkészítése annak, hogy 2004-ben vagy 2006-ban Budapesten lesz az ISHM nemzetközi kongresszusa. Hasonló kongresszus már volt Magyarországon 1974-ben, ami nagyon sikeres volt. Ennek kapcsán tudományos ülés lesz *Budapesten 2001. május 25-én, pénteken, délután 2 órakor* az Orvostörténeti Könyvtárban (Budapest, II., Török u. 12.).
Tricot professzor előadása címe: The memory of today in the history of medicine.
Lellouch dr. a következő címmel tart előadást: Contribution to the history of gerontology and endocrinology in the early XXth century: the „greffes animales" to rejuvenate implemented in Paris by two French surgeons Serge Voronoff (1866–1951) and Louis Dartigues.

A **Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskolája az Európai Minőségügyi Szervezet (EOQ) Magyar Nemzeti Bizottságával** közösen a *„Debreceni Egészségügyi Minőségügyi Napok"* keretében *„Elmélettől a gyakorlatig az egészségügyi minőségbiztosításban és fejlesztésben"* címmel tudományos konferenciát rendez.
Konferencia időpontja: *2001. június 7–8.*
Megnyitó időpontja: *2001. június 7. 10 óra*
Konferencia helye: Debreceni Akadémiai Bizottság Székháza (Debrecen, Thomas Mann u. 49.)
A konferencia fő témái
Országos tervek és egészségpolitikai szempontok az egészségügyi minőségbiztosításban.
Minőségbiztosítás jelentősége a magyarországi népegészségügyi helyzet javításában.
Az egészségügyi minőségügyi szakemberképzési program és a képzés gyakorlati jelentőségének bemutatása.
Szakmai szempontok a DEOEC minőségügyi rendszerének kialakításánál, a fejlesztés lehetőségei, klinikai audit, indikátorok.
Az Észak-Alföldi Régióban folyó egészségügyi–minőségügyi tevékenységek.
Minőségbiztosítási szempontok az alapellátásban, ápolási tevékenységeknél és az egészségügyi szolgáltatások finanszírozásában.

A konferencia részvételi díja 5000.- Ft.
A részvételi díjat az Egészségügyi Minisztérium támogatja.
A jelentkezőknek részletes programot küldünk.
Igény esetén a szállásfoglalásban segítséget nyújtunk.

A konferenciára történő jelentkezés:
Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Iskola
Tóth Mária, 4028 Debrecen, Kassai út 26/b.
Tel.: (52) 460-190;
Fax: (52) 460-195
E-mail: m.toth@sph.dote.hu

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fodor József Országos Közegészségügyi Központ Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézete** pályázatot hirdet *Fekvőbeteg Osztályán* megüresedett *osztályos orvosi állás*ra. Belgyógyász és/vagy üzemi szakorvosi képesítés előnyt jelent.
A pályázat Prof. Dr. Ungváry György főigazgató főorvos úrhoz nyújtható be.
Fodor József Országos Közegészségügyi Központ
1096 Budapest, Nagyvárad tér 2.
Telefon: 215-1386

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház- és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár u. 103.) kórházi orvos igazgatója állást hirdet az intézet III. Belgyógyászati Osztályára *haematológiai vagy klinikai onkológiai szakvizsgával rendelkező szakorvos,* illetve *belgyógyászati gyakorlattal rendelkező szakvizsga előtt álló orvos* részére.
Jelentkezés: dr. Boga Bálint osztályvezető főorvosnál, tel.: 369-9897

A **MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet Budapest** (1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111.) II. Belgyógyászati Osztályára (Kardiológia) felvételt hirdet *2 fő, elsősorban kardiológiai, belgyógyászati, valamint anaesthesiológiai szakorvosi képesítéssel rendelkező orvos munkatárs* részére.
Az állás azonnal betölthető.
Jelentkezés: a II. Belgyógyászati Osztályon, dr. Szabóki Ferenc osztályvezető főorvosnál (telefon: 475-2600).

A **Főv. Önkormányzat Nyírő Gyula Kórháza** (1135 Budapest, Lehel u. 59.) azonnali belépéssel *Patológiai és a Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Osztályára sürgősen szakorvosokat* keres.
Pályázati feltétel: magyar állampolgárság, büntetlen előélet, szakmai és személyes adatokat tartalmazó önéletrajz, diploma és szakorvosi bizonyítvány-másolatok, MOK-tagság, ONY-ba vétel, esetleges nyelvvizsga és egyéb bizonyítvány-másolatok, erkölcsi bizonyítvány, nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az elbírálók megtekinthessék.
A pályázat benyújtási határideje: a megjelenéstől számított 30 naptári nap.
Pályázat: 1 példány a kórház főigazgatója részére, 1135 Budapest, Lehel u. 59. 11. ép. II. em.

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** kórházigazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre:
– *mozgásszervi rehabilitáció: 1 fő szakorvos,*
– *szemészet: 1 fő szakorvos,*
– *belgyógyászat: 1 fő szakorvos,*
– *csecsemő–gyermekgyógyászat: 1 fő szakorvos,*
– *anaesthesiológia-intenzív terápia: 2 fő szakorvos,*
– *gyógyszerészeti osztály: 2 fő gyógyszerész.*
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés. Szakképesítés megszerzése előtt állók jelentkezését is várjuk. Szakmai elképzelések megvalósítását messzemenőleg támogatjuk.
Bérezés: Kjt., illetőleg megegyezés szerint.
Lakás: megbeszélés tárgyát képezi.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház mb. orvosigazgatójához, Ajka, Korányi F. u. 1. 8401 kell benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** kórházigazgatója pályázatot hirdet az alábbi *vezető főorvosi munkakörök* betöltésére:
– *pulmonológiai osztályos háttérrel működő TBC Gondozó vezető főorvosi,*
– *pathológiai osztályon osztályvezető főorvosi,*
– *anaesthesiológia-intenzív terápiás osztályon osztályvezető főorvosi állásra.*
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés. Vezetői gyakorlat, illetve a pulmonológia esetén allergológiai képesítés előnyt jelent. Szakmai elképzelések megvalósítását messzemenőleg támogatjuk.
Bérezés és lakás: megbeszélés tárgyát képezi.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, kamarai tagságról szóló igazolást, erkölcsi bizonyítványt, vezetői elképzelést.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház kórházigazgatójához, Ajka, Korányi F. u. 1. 8401 kell benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Egyes házasságok tovább tartanak, mint gondolnánk...



INSIGHT vizsgálat

Bizonyíték, hogy az Adalat GITS életet ment[1]

Hosszabb élet

Adalat GITS®

CV Protector

1. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. *Lancet* 2000; 356 (9227):366-72.

Hatóanyag: 30 mg ill. 60 mg nifedipinum retard tablettánként. Javallatok: Krónikus stabil angina pectoris, hypertonia. Ellenjavallatok: Ismert nifedipin túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. Cardiovascularis shock. Myocardialis infarctust követő első 8 nap. Adagolás: Kezdő adag általában egyszer 30 mg. Szokásos fenntartó adag naponta egyszer 30-60 mg, mely a betegség súlyosságától és a beteg válaszától függően fokozatosan naponta egyszer 90 mg-ig növelhető. Mellékhatások: Alszároedema, fejfájás, gyengeségérzés, arckipirulás, erythema, erythromyalgia. Szédülés, gasztrointesztinális diszkomfortérzés. Gyógyszerkölcsönhatások: Más antihypertensiv szerek potenciálhatják a vérnyomáscsökkentő hatást. Cimetidin megnöveli a plazma nifedipinszintjét, és potenciálhatja az antihypertensiv hatást. További információkat a részletes alkalmazási előirat tartalmazza. OGYI-eng száma: 6196/01

Bayer Hungária Kft. • 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. • Tel: 487-4153 • Fax: 212-1537 • www.adalat.com • www.insight-study.com

Bayer

BrandCom

BAY-ADA-01-03

Hatékonyan, egyszerűen a veszélyes magasságok ellen



Co-Renitec®†

Szíves segítség

*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
© Copyright MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2001. Minden jog fenntartva.
†A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.
02-02-CRN-00-H-19-JA

MSD
MSD KFT*
1126 Budapest, Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 2248 253 · Fax: 2248 288

2001. május 27.
142. évfolyam 21. szám

490 Ft

Orvosi Hetilap

21
2001

Minimális reziduális betegség a hematológiában
Rák Kálmán dr. 1091

MOLEKULÁRIS GENETIKAI DIAGNOSZTIKA

Molekuláris genetikai vizsgálatok szerepe az akut leukaemiák diagnosztikájában és a maradék leukaemia kimutatásában
Földi János dr., Páldi Haris Piroska dr., Nahajevszky Sarolta dr., Jakab Katalin dr., Regéczi Nóra dr., Pálóczi Katalin dr. 1097

MINŐSÉGELLENŐRZÉS AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN

A kórházi ellátás minőségi indikátorai: az akut myocardialis infarctus kezelésének értékelése
Belicza Éva dr., Balogh Ágnes dr., Szócska Miklós dr. 1103

ÚJABB VIZSGÁLÓ ELJÁRÁSOK

A humán mikrokeringés *in vivo* vizsgálati lehetőségei
Boros Mihály dr. 1111

KAZUISZTIKA

Differenciáldiagnosztikai problémát okozó synovialis sarcoma
Németh Lóránd dr., Kiss Csaba György dr., Kaposi Novák Pál dr., Harsányi Judit dr., Genti György dr. 1115

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1119

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1138

BESZÁMOLÓK 1140

HÍREK 1141

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1143

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány



ORV.HETIL.HU ISSN 0030–6002 142 (2001) 21 • 1089–1144 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

TRI-REGOL® és TRI-REGOL® 21+7



A TRI-REGOL JÓ VÁLASZTÁS, MERT

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

TRI-REGOL 21+7
A SOKSZÍNŰ TABLETTA, MELYNEK

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

Ezen felül

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

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

A TRI-REGOL ÉS A TRI-REGOL 21+7

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

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

Hungarian Medical Journal

May 27., 2001. Volume 142. No. 21.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Minimal residual disease in haematology
Rák, K. 1091

MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS

The role of molecular genetical investigations in diagnosis of acute leukaemias and in detection of minimal residual disease
Földi, J., Páldi Haris, P., Nahajevszky, S., Jakab, K., Regéczi, N., Pálóczi, K. 1097

QUALITY CONTROL IN PUBLIC HEALTH

Performance indicators of hospital care: evaluation of acute myocardial infarction patient care
Belicza, É., Balogh, Á., Szócska, M. 1103

NEWER EXAMINATION METHODS

Methods for *in vivo* investigation of human microcirculation
Boros, M. 1111

CASE REPORTS

Differential diagnostic problems caused by synovial sarcoma
Németh, L., Kiss, Cs. Gy., Kaposi, N. P., Harsányi, J., Genti, Gy. 1115

FROM THE LITERATURE 1119

LETTERS TO THE EDITOR 1138

CONGRESS REPORTS 1140

NEWS 1141

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Tudományos Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,– Ft, fél évre 9000,– Ft, negyedévre 5000,– Ft.
Egyes szám ára 490,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

Orvosi Hetilap

142. évfolyam 21. szám – 2001. május 27.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 857. 1463.
A kiadásért felel: a Springer Tudományos Kiadó Kft. ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 857. 1463 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http://www.pro-patiente.hu
Nyomdai előkészítés: HEXACO GNH Kft., Budapest
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

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

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

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

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége
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.

Minimális reziduális betegség a hematológiában

Rák Kálmán dr.

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

Az onkohematológiai terápia jelentős és látványos haladásának lehettünk tanúi az utolsó három évtizedben. A heveny lymphoid leukaemiás (ALL) gyermekek 80, a Hodgkin-kóros betegek több mint 70%-a gyógyul, az idült myeloid leukaemiás (CML) és a nagy malignitású nem-Hodgkin-lymphomás betegek egyharmada–fele is gyógyul vagy tartósan tünetmentes túlélő. A régi és az új szerek hatásos kombinációja, a biológiai eljárások, az őssejt-transzplantáció elismerésre méltó sikereket hoztak az ezredforduló klinikai onkológiájának. De ugyanezek a számok azt is jelzik, hogy tennivaló is maradt bőven. A látszólag eredményesen kezelt leukaemiás és lymphomás betegek kisebb-nagyobb hányada nem véglegesen gyógyul, fenyeget a relapszus. Példaképpen: a teljes klinikai remisszióban lévő akut leukaemiás (AL) betegben óriási leukaemiás sejttömeg, 10^{10} számú kóros sejt lehet, mely a hagyományos fénymikroszkópos vizsgálattal nem fedhető fel. A CML-es beteg csontvelősejtjei között évekkel a sikeres terápia után is jelen lehetnek Philadelphia (Ph^1)-pozitív sejtek, melyek a betegség kiújulásával fenyegethetnek. A malignus sejtek száma a különböző hematológiai betegségekben 10^{10} és 10^{-6} között van (a kimutathatóság alsó határa akár lejjebb is lehet) és ezek a sejtek a betegség maradványát jelzik, relapszushoz vezethetnek, figyelmet igényelnek és érdemelnek. Minél több sejt éli túl a komplett klinikai remissziót eredményező kezelést, annál nagyobb az esély a kimutatásukra, s feltehetően, de nem biztosan, annál fenyegetőbb a recidíva. A diagnosztika haladását jelző új módszerek – főleg az utolsó évtizedben – számos kérdést vetettek fel, melyekre mostanában gyűlik, de még nem teljes a válasz. Köztük van a *minimális reziduális betegség* (MRD) fogalmának, definíciójának és főleg a jelentőségének a kérdése is.

Mi az MRD? Sokan megfogalmazták, hogy az MRD a malignus (leukaemiás vagy lymphomás) sejtek legalacsonyabb szintje (legkisebb száma), mely a kezelést követő teljes klinikai remisszióban egy adott diagnosztikai eljárással kimutatható. Értelemszerűen nem abszolút érték, nagyban függ az alkalmazott módszertől. A kis teljesítményű fénymikroszkópos és a valamivel érzékenyebb fluoreszcens eljárások egy része sem tűnik alkalmasnak a vizsgálatára; általánosnak mondható nézet szerint a módszernek el kell érnie a 10^{-4} vagy inkább a 10^{-5} érzékenységi fokot (egy kóros sejt kimutatására is legyen képes tízezer, illetve százezer sejt között). Ezért az MRD kimutatásának (és mérésének) szinte szuverén módszere valamely, a polimeráz láncreakción (PCR) alapuló eljárás. A PCR a reziduális betegség „molekuláris mikroszkópja".

Mielőtt a világszerte számos laboratóriumban és nálunk is egyre több helyen alkalmazott citológiai és molekuláris biológiai vizsgálómódszereket sorra vennénk és röviden jellemeznénk, érdemes utalni arra, hogy a diagnosztika fejlődésével együtt, s részben annak következtében a leukaemogenesisre, általában a malignus hematológiai betegségek patogenezisére, a folyamatok kinetikájára, a remisszió, a gyógyulás, a „dormant"-betegség, s nem utolsósorban az MRD elméleti és klinikai jelentőségére vonatkozó ismereteink is lényegesen bővültek, felfogásunk módosult. A klinikai gyakorlat, a diagnosztika és a prognosztika mellett a terápiás döntéshozatal is változott, s reményeink szerint javult.

A *reziduális betegség vizsgálatára* alkalmazott és ajánlott módszerek a vizsgált sejtstruktúra és az eljárás érzékenysége szerint tárgyalhatók.

A hagyományos *morfológiai* vizsgálat, a festett csontvelő- és vérkenet elemzése máig nagyon lényeges, tájékoztató, a minőségi analízishez nélkülözhetetlen, kis érzékenységű módszer (egy vagy néhány kóros sejt ismerhető fel száz nem kóros sejt között). Az AL komplett remissziója az 5%-os vagy kisebb medulláris blast-számhoz kötött, de tudjuk, hogy ennek az elvnek a követése sokszor nehéz. Növelhető a specificitás és a szenzitivitás is a citokémia, még inkább az immunfenotipizálás segítségével.

A *FACS* (fluorescence-activated cell-sorter) módszere a kóros sejtek nukleáris, citoplazmatikus és membrán (felületi)-antigénjeinek a vizsgálatára alkalmas, monoklonális antitestekkel való detektálás útján. Gyors, megbízható, viszonylag nagyszámú sejt analízisére képes. Érzékenysége elég nagy (jelezhet egy sejtet 10^4, akár 10^5 sejt között), de drága, főleg a modern dupla vagy triplakolor technika. Érzékenységét a módszer hátrányai nagyban ronthatják: a malignus sejteknek nincs specifikus antigénje (jellegzetes antigénkombinációk jelenléte a membránon szolgáltathat gyakran releváns markert); a kis klónok, a különböző alpopulációk nem, vagy kevésbé megbízhatóan identifikálhatók; zavaró az olykor előforduló fenotípusváltás. E gondok ellenére – az irodalom tanúsága szerint – eredményesen alkalmazható a módszer, főleg az AL-es betegek vizsgálatakor, a betegek egyre nagyobb hányadában, az MRD analízisére is.

A *citogenetika* (karyotypus-analízis) már klasszikusnak számító, de ma sem nélkülözhető módszer. Diagnosztikai s főleg prognosztikai jelentőségű, főleg AL-ben és CML-ben. Idő- és munkaigényes, csak az oszló sejtek vizsgálhatók, érzékenysége kicsi (10^{-1}–10^{-2}), de specifikus. Minthogy

*A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

alkalmanként nem több, mint 20–25 mitózis vizsgálatát végzik, kvantitatív értékelése nehézkes. Ez pedig elengedhetetlen, például CML-ben, az interferonra adott terápiás válasz értékeléséhez. Segít a következő módszer.

FISH (fluorescence in situ hibridization) az elmúlt évtized méltán favorizált módszere. Ez is a karyotypust analizálja, DNS-szekvenciák azonosításával, specifikus szondák segítségével (molekuláris citogenetika). Az ún. centromera-specifikus szondával bizonyos kromoszómák megjelenése (trisomia) vagy hiánya (monosomia), a cosmid szondával kóros szekvenciák mutathatók ki, az ún. lókuszspecifikus szondák a transzlokációk vizsgálatára (például BCR-ABL) alkalmasak. Interfázisban lévő, nyugalmi sejtek is vizsgálhatók (i-FISH), nagy számban (500 sejt felett), gyorsan. Nem igényel *in vitro* kultúrát, mennyiségi értékelést tesz lehetővé. Érzékenysége mérsékelt (10^{-1} és 10^{-4} között). Csontvelő és perifériás vér egyaránt vizsgálható, érzékenysége az MRD-vizsgálat igényét általában nem elégíti ki. Sokan vallják, hogy ennek a módszernek látványos múltja, hasznos jelene és ígéretes jövője van.

A *PCR*-technikát használó eljárásoknak a DNS-RNS struktúra a targetje, a ma már kevésbé elterjedt Southern blottingnak az utódja, annál sokkal érzékenyebb (10^{-4}–10^{-6}). Az MRD kimutatásának és mérésének ma a legígéretesebb módszere. Csak az újabb, sőt a legújabb kétlépcsős („nested") reverz transzkriptáz és a „real time" PCR alkalmas az MRD kvantitatív meghatározására. Legkiterjedtebb alkalmazási területe ma a CML, de az AL-ben és a lymphomákban is jelentős a haszna, az antigénreceptor-génátrendeződés és a leukaemia-specifikus transzlokációk következményeinek a kimutatásával. Mindkét irányú hiba lehetőségeivel számolni kell.

Örvendetes, hogy valamennyi diagnosztikai módszer jól ismert, sok helyen használt, rutin eljárásra ajánlott vagy már ekként alkalmazott több *hazai laboratóriumban.* Az *Orvosi Hetilap* négy munkacsoportnak adott lehetőséget, hogy beszámoljon leukaemiás és lymphomás betegeik MRD-jének molekuláris genetikai módszerrel, illetve immunfenotipizálással végzett vizsgálatáról. Három dolgozat az elmúlt évben, a negyedik a Lap mostani számában jelent meg.

Tizenkét hematológiai és patológiai centrum képviselőinek közös munkájáról számoltak be *Matolcsy és mtsai* (15); B-sejtes lymphomás betegek immunglobulin nehézlánc (IgH) génátrendeződésének vizsgálatára ajánlottak PCR-módszert. Első hazai közlés ez a maga nemében, bemutatkozás jelleggel. Hat ALL-es beteg, négy további egy-egy nem Hodgkin lymphoma-típust képvisel. Az átrendeződött IgH CDR3 génszakasza a PCR-analízis targetje, ez jelen van a B-sejtes, főleg a nagy malignitású lymphomák többségében, kimutatása elkülöníti a reaktív és a monoklonális lymphocyta-szaporulattal járó állapotokat. A malignus lymphomák globális tesztje, a szerzők a módszert érzékenységénél fogva (10^{-5}) az MRD kimutatására is alkalmasnak tartják; a kvalitatív teszt tükrözte reprezentatív betegeik aktuális klinikumát. Négy ALL-es betegük tartós klinikai és molekuláris remisszióban volt. Figyelemreméltó, hogy a vizsgálatokat „friss szövetmintákon" végezték (egyik betegnél öt alkalommal). A szerzők hasznos úttörő munkát végeztek, beharangozói a hazai molekuláris genetikai laboratóriumi tevékenységnek. Az IgH génátrendeződés igazolását általában kíséri vagy követi a malignus lymphomán belüli differenciálás, hisztológiai vagy további citológiai módszerrel. Friss hír a jó példa nyomán: a Debreceni Egyetem onkológiai diagnosztikai laboratóriuma rutinszerűen végez IgH átrendeződés-vizsgálatot, előnyösen vérből és csontvelősejtekből. Az IgH (V_H–D_H–J_H) génátrendeződés kimutatható a B-ALL esetek 80%-ában, sőt „illegitim" módon a T-sejtes ALL-ek 5–15%-ában is. (Hasonló értékű a T-sejt-receptor (TCR) átrendeződésének vizsgálata a T-sejtes lymphomákban.)

Nyolc follikuláris lymphoma (FL)-esetet analizáltak „nested" PCR-technikával *Bessenyei és mtsai* (1), a t(14;18) következményét, a BCL-2-IgH génterméket határozták meg vér- és csontvelősejtekből. Két Sjögren-szindrómás beteg is pozitívnak bizonyult. A kis malignitású nem-Hodgkin lymphomákhoz sorolt betegség ma gyógyszerekkel nem gyógyítható, a kezelést követő PCR-negativitás oka a szerzők szerint is a módszer nem megfelelő érzékenysége lehet. Helyes FL-ben a transzlokációt (citogenetikával) vagy a fúziós gént (génterméket) PCR-rel vizsgálni, mert az IgH génátrendeződés analízise PCR-technikával éppen ebben a lymphomában nem elég érzékeny, s nem is eredményez diagnózist. Egyébként az MRD mérésének a szerepe az olyan lymphomákban, melyek egyelőre nem gyógyíthatók (mint az FL, CLL, myeloma), kétséges. Más a helyzet, ha őssejt-transzplantációra kerül sor, ilyenkor a beteg és saját őssejtkezelés eseteiben a „graft" vizsgálatának nagy lehet a jelentősége (14).

AL-betegek PCR-analíziséről számolnak be *Földi és mtsai* (7): ALL és AML különböző típusait képviselő betegek vér- és csontvelősejtjeit vizsgálták ötféle átrendeződésből származó kiméra géntermékre, így az ALL-t a BCR-ABL mRNS-re, az AML-t, többek között a promyelocytás akut leukaemiára (PML) jellemző PML-RARA géntermékre. Tizenöt beteg követéses vizsgálati adatait is közlik. A módszer érzékenységéről nem esik szó, a PCR-jellemzés kvalitatív. A PCR-rel vizsgálható mRNS az adott leukaemia-típusra jellemző kromoszóma-transzlokáció következménye, s tudjuk, hogy ez a betegeknek csak kisebb-nagyobb hányadában adott. A PCR ezért, s anyagigénye miatt is, csak korlátozottan alkalmas az AL-ek monitorozására. A diagnózishoz és a tipizáláshoz nem szükséges (a citológia, a citogenetika, az immunfenotípus-vizsgálat legtöbbször elegendő). Az MRD meghatározásához már aligha nélkülözhető, de arra csak az újabb változatok valamelyike alkalmas.

A kérdés irodalma szolgáltat a munka folytatására bíztató adatokat és eredményeket. Az AML-ben a t(8;21) talán a leggyakoribb transzlokáció, az általa eredményezett AML1/MTG8 fúziós gén mérése kompetitív reverz transzkriptáz (RT)-PCR-rel alkalmas a monitorozásra: sikeres indukció 2–3 log, további eredményes konszolidáció újabb 2–3 log leukaemiás sejtszámcsökkenést okoz. Adott, saját módszerükkel megállapított „critical threshold level" elérése a cél, a szint emelkedése előre jelzi a relapszust (20). A PML molekuláris szintű vizsgálatára nagyon alkalmas a PML-RARA mRNS mérése (a citogenetika nem elég szenzitív és időigényes). ATRA és kemoterápia után a negatív PCR-lelet tartós remissziót ígér, változása relapszust jelenthet. Csak a mennyiségi vizsgálattal segíthető az aktuális terápiás döntés (23). A t(12;21) jó prognózist jelentő transzlokáció ALL-ben; nem mindig mutatható ki citogenetikai módszerrel, de az RT-PCR a gyermekkori ALL-nek 12–30%-ában jelzi azt a TEL/AML1 fúziós gén kimutatá-

sával. Az indukciós kezelés után a 10^{-5} vagy kevesebb leukaemiás sejt tartós remissziót ígér (9). Három nagy (500 betegnél több) gyermekkori ALL-es csoport analízise bizonyítani látszik, hogy az indukció után, majd több későbbi időpontban mért MRD a standard rizikófaktoroktól (nem, kor, fvs-szám, citogenetika) független prognosztikai tényező; a „nested", még inkább a „real-time" PCR 10^6, sőt 10^8 sejt között is felfedi a leukaemiás sejtet (számítások szerint 5 pg DNS felel meg egy leukaemiás sejtnek). Megelőzhető a felesleges túlkezelés (a már gyógyultaké), s felismerhető a nagy rizikójú betegeknek egy újabb csoportja, a „slow MRD clearance" betegeké, kik intenzívebb kezelésre vagy őssejt-transzplantációra szorulnak már az első komplett remisszióban (6). Úgy tűnik, hogy az AL-es betegek PCR-analízisének van jövője, de a módszer buktatóit ismerni kell ahhoz, hogy azok elkerülhetők legyenek. Csak a standardizált eljárásoknak és a mennyiségi méréseknek van létjogosultságuk. Újabb technikáknak, DNS/RNS kiteknek, ún. MRD-kiteknek, automatizált „sequencing" metodikának lehet domináló szerepe, akár öt éven belül (18). Figyelmet érdemel az ALL molekuláris genetika témakörében *Lacza és mtsai* közlése (OH 2000. *141.* 1495–1500.).

A negyedik közlés, mely az MRD-vel kapcsolatos, *Pálóczi és mtsaié* (16), akik AL-es betegek csontvelőmintáit analizálták FACS-technikával. Nagyszámú heveny myeloid és lymphoid leukaemiás beteg blastsejtjeinek felületi antigénprofilját monoklonális anti-CD ellenanyagokkal vizsgálták. Hét tagú antitestpanelt használtak, valamennyi kettős kombináció volt. Leggyakoribbnak talált kettősen pozitív myeloid sejt CD33/CD7 jelölésű volt, elvileg ez szolgálhatott markerként az MRD-vizsgálatokban. A kezelés után is nagyszámú perzisztáló kettősen jelölt sejt óvatosságra intette a vizsgálókat és az immunfenotípus-analízist – egyelőre – nem tekintik az MRD-kimutatás megbízható módszerének AL-ben.

Az irodalomban van néhány bíztató beszámoló. Éppen, mert az AL-es betegeknek csak egy bizonyos hányada alkalmas PCR-analízisre, érdemes törekedni az egyre több helyen elérhető flow-cytometria alkalmazására. Nincs leukaemia-specifikus antigén, de aberráns vagy leukaemia-asszociált fenotípus többféle módon létrejöhet: aszinkron vagy „cross-lineage" antigénexpresszió, valamely antigén „over"-expressziója. Indukciós, majd konszolidációs kezelés, illetve őssejt-transzplantáció után komplett remisszióban vizsgálták azt a markert, melyet a kezelés előtt relevánsnak minősítettek a leukaemiás blastoknak tíz kettes és nyolc hármas monoklonális antitestpanellel való vizsgálatával. (Ezt az antigént a kóros sejteknek legalább a fele exprimálta.) Két vagy több kombinációt vizsgáltak parallel, főleg a fenotípusváltás okozta téves eredmény kiküszöbölésére. Több mint $3{,}5 \times 10^{-4}$ leukaemiás sejt a konszolidáció végén reziduumot vagy relapszust valószínűsít, s „multi-drug" rezisztenciát tételez fel (rendesen kedvezőtlen ilyenkor a citogenetikai lelet is). Viszont: a konszolidáció után a negatív MRD-lelet gyógyulást ígér, további kezelés nem szükséges. Indokolt a leukaemiás sejtek felületi antigén kompozíciójának a további tanulmányozása (22). A St. Jude Hospital (Memphis) nagy ALL-es anyagán szerzett tapasztalatok is nagyon hasznosak (2).

Az MRD-vel (is) foglalkozó négy dolgozat mindenekelőtt azért dicséretes, mert felhívja a figyelmet az onkohematológiai kórképek molekuláris genetikai vizsgálatának a korszerűségére és a jelentőségére. Hangsúlyozva, hogy a citogenetika, beleértve annak molekuláris változatát (FISH) is, változatlanul hasznos és fontos módszer, üdvözölni kell a PCR-technika megjelenését a hazai centrumokban. Mert ott, tehát a hematológiai központokban vagy azok közelében van a helye, ahol biztosítható az elengedhetetlen standardizáció, s ahol az új, mennyiségi mérésre alkalmas módszerek a legvalószínűbben elérhetők vagy telepítésük a legkilátásosabb. Drága vizsgálat, a költségek és a klinikai eredményesség viszonyát figyelembe kell venni. Mint valamennyi laboratóriumi vizsgálattól, a PCR-től is csak konkrét, megalapozott kérdésre várjunk választ. Az eddigi, pozitív vagy negatív, vagy akár szemikvantitatív eredmény legfeljebb tájékoztató jellegű, az eddigi PCR-vizsgálódások többsége nálunk is, de a világon sok-sok laboratóriumban szükséges „stílusgyakorlatnak" minősíthető. A tanulópénzt mindenért meg kell fizetni, de nem mindegy, hogy kinek, mennyit és mennyi időn keresztül. Mások tapasztalatából (és kárán) is lehet és érdemes tanulni. A röviden rekapitulált, tanulságos munkák akár indirekt üzenete tehát az, hogy a *maradék hematológiai betegség vizsgálata, a PCR, s valamennyi molekuláris biológiai technika mennyiségi mérésre is alkalmas, standardizált módszereket igényel.*

Nem szerepelt a munkacsoportok anyagában az *idült myeloid leukaemia* (CML), ezért nem kerülhetett sor az MRD és a PCR-vizsgálat ebben a betegségben kivívott helyének az említésére. Az irodalom vélhetően e területtel foglalkozik a legkimerítőbben, s az MRD-mérések gyakorlati jelentősége is CML-ben tűnik a legnagyobbnak. Az *Orvosi Hetilap* – szerencsés módon – négy olyan dolgozatot közölt a tavalyi (2000.) évfolyamban, melyek e témával foglalkoznak.

Rejtő és mtsai (17) beszámoltak azokról a tapasztalataikról, melyeket a CML-diagnosztikában és a kezelés követésében a FISH-módszerrel szereztek. Kilenc tartósan (hat hónapig vagy tovább) interferonnal (IF) kezelt beteg közül négy major és négy minor választ adott a FISH (kvantitatív molekuláris citogenetika) tanúsága szerint. Utalnak arra, hogy a módszer klinikai relevanciája meghaladhatja a PCR-ét, s hogy az interfázis technika (i-FISH) a kezeletlen CML-ben kisebb arányban detektál Ph^1-pozitív sejtet, mint a hagyományos citogenetika (feltehetően több a nyugvó, ép hemopoetikus sejt).

Vass és mtsai (21) a CML komplex molekuláris monitorozása címmel két technikát, a FISH-t és kompetitív „reverz transzkriptáz" (RT)-PCR-t mutatják be. Az előbbi a tumortömeget, az utóbbi a BCR-ABL génexpressziót jelzi; eseteikben a két érték nem korrelált jól, a citogenetikailag major választ adó betegeikben is detektálható lehet nagy mennyiségű kiméra mRNS. Feltűnő, hogy a mindenkor (kezeletlen és már kezelt betegek vizsgálatakor is) „vérmintából" izolálták a DNS-t. Klinikai összefüggéseket nem vizsgáltak. A módszerek további gondozását tartják szükségesnek.

Iványi és mtsai (12) IF-fel kezelt CML-es betegeik molekuláris követéséről számolnak be. Az IF-re adott választ FISH-eljárással állapítják meg, s következetesen nem Ph^1-pozitív, hanem szinonimaként BCR-ABL-pozitív sejtekről és (talán félreérthetően) BCR-ABL-szint változásról írnak. Az utóbbit érzékeny módszerükkel mérhették ugyan, de mennyiségi adatok helyett csak a BCR-ABL expresszió típusát adják meg. (A molekuláris vizsgálatokat az előbb idézett dolgozat társszerzői végezték.) A csak

helyeselhető klinikai törekvések szilárd bázisú molekuláris technika birtokában realizálhatók.

Szomor és mtsai (19) a CML IF-kezelése során foglalkoznak az i-FISH-eljárással, élve az általa nyújtott legfontosabb információval, a terápiás választ jelző besorolás lehetőségével. Teljes hematológiai remissziót az irodalom adataihoz képest valamivel ritkábban, komplett és major választ IF-re viszont azoknál gyakrabban észleltek. Utalnak a *Goldman-* és a *Talpaz*-csoport közötti vitára az IF-re adott választ követő kezelés mikéntjét, illétve a transzplantáció ütemezését illetően. A PCR-rel, az MRD-vel nem foglalkozik a CML IF-kezelésének egyébként minden fontos részletét átfogó, igen hasznos írás.

A négy CML-témájú dolgozat alkalmat ad még néhány megjegyzésre.

Mit is nyújt a PCR-technika a CML-es beteg mai ellátásához? A citogenetikai és a FISH-eljárással Ph^1-negatívnak minősülő néhány (százból talán öt) CML-es beteg BCR-ABL-pozitívnak bizonyul, így ezeket is megilleti a „Ph^1-pozitív" minősítés. A gyógyszeres kezeléssel, leginkább az IF-fel, vagy az őssejt-transzplantációval elért teljes hematológiai (citogenetikai) remisszióban lévő betegek MRD-jének mérése és ismerete segíti a további kezelést illető döntést. Nem az egyetlen, hanem lehetőleg a szériavizsgálat az ajánlott. (IF-kezelés után hosszú hónapokig PCR-pozitív beteg még tartósabb követéssel negatívvá válhat.) Alkalmas továbbá a PCR-technika a „graft" ellenőrzésére is az egyre több helyen favorizált autotranszplantáció eseteiben. Egy ígéretes, új javallata az MRD-meghatározásnak: az ABL-specifikus tirozinkináz-gátló (STI-571, Glivec, Novartis) hatására bekövetkező teljes citogenetikai remisszió eseteiben szükséges a maradék leukaemiás sejtek vizsgálatához és a követéshez.

Mai nézet szerint a PCR csak ritkán válik az IF-kezelés után teljesen negatívvá. Csak egy többször idézett adat: FISH-negatív IF-kezelt CML-es betegnek nagyszámú BCR-ABL „transcript"-je lehet, a funkcionális és a molekuláris „cure" nem azonos. Ha a BCR-ABL/ABL ráció 0,045% vagy annál kisebb, ritka a relapsus (11). Hét citogenetikailag és PCR-vizsgálattal negatív beteg közül kettőnek a csontvelő- és vérsejtekből nőtt myeloid és erythroid kolóniája BCR-ABL-pozitívnak bizonyult; egyikük kezelés nélkül továbbra is tartós citogenetikai (és klinikai) remisszióban maradt (4). A relapszus kockázata a teljes klinikai és citogenetikai remisszió elérése után nem a diagnóziskor észlelt prognosztikai tényezőknek, hanem a reziduális BCR-ABL onkoprotein szintjének a függvénye. Az IF-kezelést a lehető legkisebb MRD eléréséig célszerű folytatni. A „küszöbszint"-ről eltérhetnek a vélemények. A houstoniak *(Talpaz és mtsai)* nem vélik elérkezettnek az időt és elegendőnek a mai ismereteket ahhoz, hogy a PCR-analízis eredménye alapján dönteni lehessen a beteg kezelésének módjáról, esetenként az agresszív beavatkozásról, a transzplantációról (5). A londoniak *(Goldman és mtsai)* viszont, úgy vélik, hogy a sorozatos kvantitatív PCR van annyira informatív, hogy az alapját képezze a határozott klinikai döntésnek: ha a beteg kora megfelel, az allogén transzplantáció feltételei adottak, az MRD-követéssel szentesíthető az aktív terápia az IF-fel elért remisszióban, illetve a további erélyes gyógyszeres kezelés a transzplantációt követő molekuláris relapszusban (8). Csak az MRD megbízható mérésének kiterjedtebb alkalmazása és a vezető centrumok egyre gyarapodó tapasztalata jelölheti ki a követendő utat. Igaz lehet a jóslat: a kvantitatív RT-PCR rövidesen rutin eljárás lesz, s szilárd bázisát képezi a klinikai döntések meghozatalának CML-ben (11).

Tisztázódni fognak ma még elvi kérdések, mint az expanzióra képes „dormant" klón fogalma és jelentősége; a potenciálisan malignus klón eliminálásának vagy neutralizálásának a módja, az „immunsurveillance" szerepe; az egészségesekben is kimutatható kisszámú átrendeződés vagy mRNS magyarázata, s végül, hogy lehet-e valóban a PCR-technika CML-ben a hematológiai remisszió rejtélyének a „fekete doboza" (3).

Úgy vélem, hogy ma nálunk a CML-es beteg ellátásában a „gold standard" a citogenetika, együtt annak a FISH-változatával. Ebben a nézetben kitűnő és „up to date" tanulmányok is erősíthetnek (10, 13). Igaz persze, hogy az érzékenyebb és sokat ígérő további módszerekre, így a PCR-alapú eljárásokra is egyre inkább szükség van. Megismerve ezek buktatóit és mással nem pótolható előnyeit, hazai laboratóriumaink is bizton építkezhetnek a már ma is meglévő alapokra.

IRODALOM: 1. *Bessenyei B., Urbán L., Takács I. és mtsai:* A t(14;18) transzlokáció jelenlétének kimutatása és diagnosztikus jelentősége a follicularis lymphoma minimális reziduális betegségében. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1517–1519. – 2. *Coustan-Smith, E., Sancho, J., Hancock, M. L. és mtsai:* Clinical importance of minimal residual disease in childhood aucte lymphoblastic leukemia. Blood, 2000, *96*, 2691–2696. – 3. *Deininger, M. W. N., Goldman, J., Melo, J. V.:* The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood, 2000, *96*, 3343–3356. – 4. *Faderl, S., Kurzrock, R., Estrov, Z.:* Minimal residual disease in hematologic disorders. Arch. Pathol. Lab. Med., 1999, *123*, 1030–1034. – 5. *Faderl, S., Talpaz, M., Kantarjian, H. M. és mtsa:* Should polymerase chain reaction analysis to detect minimal residual disease in patients with chronic myelogenous leukaemia be used in clinical decision making? Blood, 1999, *93*, 2755–2759. – 6. *Foroni, L., Harrison, Ch. J., Hoffbrand, A. V. és mtsa:* Investigation of minimal residual disease in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia by molecular analysis (review). Br. J. Haematol., 1999, *105*, 7–24. – 7. *Földi J., Páldi Haris P., Nahajevszky P. és mtsai:* Molekuláris genetikai vizsgálatok szerepe az akut leukémia kimutatásában. Orv. Hetil., 2001, *142*, 1097-1102 – 8. *Goldman, J., Kaeda, J. S., Cross, N. C. P. és mtsai:* Clinical decision making in chronic myeloid leukemia based on polymerase chain reaction analysis of minimal residual disease. Blood, 1999, *94*, 1484–1486. – 9. *DeHaas, V., Ooste, L., Verhage, O. J. H. M. és mtsai:* Minimal residual disease studies are beneficial in the follow-up of *TEL/AML1* patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Br. J. Haematol., 2000, *111*, 1080–1086. – 10. *Harrison, C. J.:* The management of patients with leukaemia: the role of cytogenetics in this molecular era (review). Br. J. Haematol., 2000, *108*, 19–30. – 11. *Hochhaus, A., Reiter, A., Saussele, S. és mtsai:* Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia: low levels of minimal residual disease are associated with continuing remission. Blood, 2000, *95*, 62–66. – 12. *Iványi J. L., Marton É., Kereskai L. és mtsai:* Krónikus myeloid leukémiás betegek interferon-kezelésének követése molekuláris biológiai módszerekkel. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2527–2533. – 13. *Kearney, L.:* The impact of the new FISH technologies on the cytogenetics of haematological malignancies. Br. J. Haematol., 1999, *104*, 648–658. – 14. *Macintyre, E. A., Delabesse, E.:* Molecular approaches to the diagnosis and evaluation of lymphoid malignancies. Semin. Haematol., 1999, *36*, 373–389. – 15. *Matolcsy A., Borbényi Z., Demeter J. és mtsai:* A minimális reziduális betegség kimutatása B-sejtes tumorok esetében az immunglobulin nehézlánc génre specifikus polimeráz láncreakció segítségével. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1403–1406. – 16. *Pálóczi K., Nahajevszky S., Jakab K. és mtsai:* Immunfenotípus vizsgálata akut leukaemiában: a minimális reziduális betegség kimutatási lehetősége. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2487–2492. – 17.

Rejtő L., Balázs M., Ádány R. és mtsai: Fluoreszcencia in situ hibridizációval szerzett tapasztalataink a krónikus myeloid leukaemia diagnosztikájában és követésében. Orv. Hetil., 2000, *141,* 2133–2137. – 18. *Stewart, A. K., Schuh, A. C.:* White cells 2: impact of understanding the molecular basis of haematological malignant disorders on clinical practice. Lancet, 2000, *355,* 1447–1453. – 19. *Szomor Á., Molnár L., Nagy Á. és mtsai:* Chronicus myeloid leukaemia kezelése interferon-alphával. Orv. Hetil., 2000, *141,* 2601–2604. – 20. *Tobal, K., Newton, J., Macheta, M. és mtsai:* Molecular quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8;21) can identify patients in durable remission and predict clinical relapse. Blood, 2000, *95,* 915–919. – 21. *Vass J., Kereskai L., Pajor L.:* Krónikus myeloid leukaemia komplex molekuláris monitorozása. Orv. Hetil., 2000, *141,* 2279–2285. – 22. *Venditti, A., Buccisano, F., Del Poeta, G. és mtsai:* Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. Blood, 2000, *96,* 3848–3852. – 23. *Weil, S. C.:* Minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. Clin. Lab. Med., 2000, *20,* 105–117.

(Rák Kálmán dr., *Debrecen* Pf. 20. 4012)

SPRINGER TUDOMÁNYOS KIADÓ KÖNYVAJÁNLATA

Emond–Rowland–Welsby: **A fertőző betegségek képes atlasza**
A fertőző betegségek diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában mind a mai napig különös jelentőséggel bír az inspekció, a sokféle tünet vizuális élménye. A világsikert aratott könyv magyar nyelvű változata szemléletes képek sorozatán keresztül mutatja be a napi gyakorlatban előforduló, valamint néhány ritkább fertőző betegségnek a bőrön és a nyálkahártyán jelentkező tüneteit. A kötet nem csupán képes atlasz, hanem egyúttal diagnosztikus útmutató is. A kötet főbb fejezetei a bakteriális, gombás, vírus- és protozoon fertőzésekkel, valamint az egyéb betegségekkel foglalkoznak, és betekintést engednek a modern infektológiába, ezzel segítve a betegellátás javítását.
Ár: **9300 – Ft**

Leven–White: **Bőrgyógyászati atlasz**
Az eredeti, angol nyelvű mű igazi sikert aratott Amerikában és Európában egyaránt, mintegy 400 000 példányban kelt el. A kötet a gyakorló bőrgyógyászok és mindazon klinikusok részére készült, akik szeretnének elmélyedni a bőrgyógyászati betegségekben. A több mint 650 színes képet tartalmazó szakkönyv a morfológiai rész után a gyermekbőrgyógyászat és felnőttbőrgyógyászat tárgykörébe tartozó legfontosabb ismereteket mutatja be.
Ár: **4900 – Ft**

Taylor–Raffles: **Gyermekgyógyászati képes atlasz**
A klinikai tünetek vizuális felismerése ma is alapvető fontosságú a gyerekkori betegségek diagnózisának felállításakor és a terápia megtervezésében. Ez a könyv mintegy 700 színes képen mutatja be az egyes gyermekbetegségek legfontosabb klinikai megnyilvánulási formáit. A fotókhoz rövid magyarázatok tartoznak, amelyek a diagnózishoz vezető útra terelik a figyelmet. Az egyes fejezetek: Az újszülött. Fejlődés az első életév folyamán. Szívbetegségek. Légzőrendszeri betegségek. A gyomorbélhuzam megbetegedései. A vese és a húgyutak megbetegedései. Idegrendszeri megbetegedések. Vérképzőrendszeri megbetegedések. Endokrin és anyagcsere-betegségek. Reumatológiai és mozgásszervi betegségek. Bőrgyógyászati megbetegedések. Fertőzés és immunitás. Nem baleseti sérülés és elhanyagolás. Gyermeksebészet és fül-orr-gégészet. Szemészeti megbetegedések. A leírásokon kívül a szerzők közlik a klinikai adatokat összefoglaló, rövid esetismertetéseket és a nemzetközi statisztikai adatokat. Elsősorban gyermekgyógyászok, háziorvosok, belgyógyászok figyelmébe ajánljuk a kötetet.
Ár: **4900 – Ft**

Timmis–Brecker: **Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza**
A kardiológiai diagnózis ma is elsősorban a gondos kórelőzményen és fizikai vizsgálaton alapszik. Emellett számos non-invazív és invazív, nagy információtartalmú vizsgálat áll rendelkezésre, amelyek végül is megerősítik a kórismét, segítségükkel megtervezhető a legoptimálisabb kezelés. A jelen kötet 600 kiváló minőségű kép sorozatán keresztül mutatja be a klinikumban kiterjedten alkalmazott vizsgáló-eljárásokat és ezek értékét-értékelését adja sokféle gyakori és ritkább szívbetegségben. A bevezető fejezetet az alábbiak követik: A szívbetegség tünetei. Coronaria szívbetegség. Szívelégtelenség. Billentyűhibák. A myocardium betegségei. A pericardium betegségei. Tachyaritmiák. Vezetési zavarok. A mellkasi aorta betegségei. Felnőttkori congenitalis betegségek. Szívtumorok. Pulmonalis szívbetegség. A kötetet hivatkozásokkal és tárgymutatóval egészítették ki a szerzők.
Ár: **4500 – Ft**

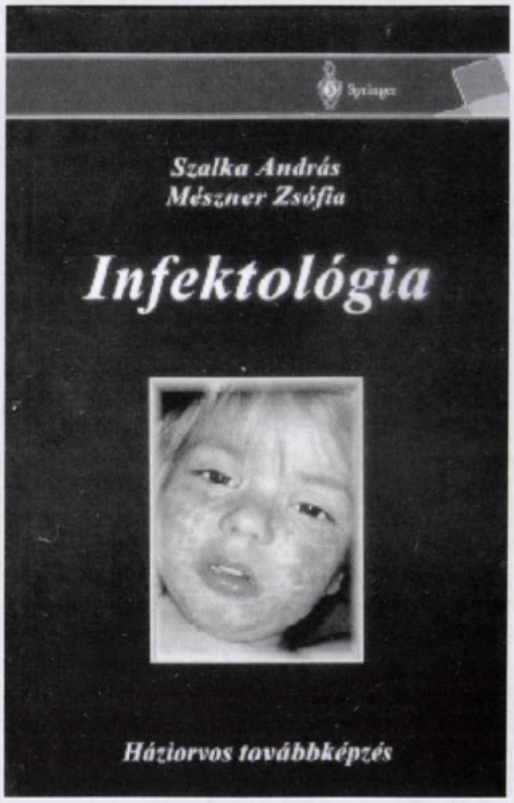
A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadóban, a Springer-hálózat árusítóhelyein és az orvosi szakkönyvesboltokban.

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


Springer

KÖNYVAJÁNLAT

Springer
TUDOMÁNYOS KIADÓ



Szalka András – Mészner Zsófia:

INFEKTOLÓGIA

"Hiányt pótol a kiadó ennek a kötetnek újabb közreadásával. A szerzők és szerkesztők a szakterület legismertebb hazai képviselői, akik a fertőző betegségek legkorszerűbb diagnosztikus, terápiás és prevenciós szemléletét tolmácsolják művükben".

Tartalomból: a láz fogalma és ellátása; bőrjelenségekkel, nyirokcsomó-megnagyobbodással, sárgasággal, hasmenéssel járó fertőzések; légúti fertőzések; a cardiovascularis rendszert és a húgyutakat érintő infekciók; szexuális úton terjedő fertőző betegségek; bakteriális, virális és gombás eredetű fertőzések; férgek okozta betegségek; zoonózisok; néhány trópusi betegség; a fertőzések jelentősége néhány speciális szempont szerint; a prevenció kérdései; vakcináció.

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

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Szalka–Mészner:* **INFEKTOLÓGIA** című könyvet

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

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

Molekuláris genetikai vizsgálatok szerepe az akut leukaemiák diagnosztikájában és a maradék leukaemia kimutatásában

Földi János dr., Páldi Haris Piroska dr., Nahajevszky Sarolta dr., Jakab Katalin dr., Regéczi Nóra dr.[2] és Pálóczi Katalin dr.[1]

Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Petrányi Győző dr.)
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Immunológia Tanszék (tanszékvezető: Pálóczi Katalin dr.)[1]
MTA Kutatócsoport (vezető: Sarkadi Balázs dr.) [2]

A szerzők akut leukaemiában a betegségek molekuláris alapjaként ismert kiméra gének termékeit mutatták ki és követték mennyiségi változásukat diagnosztikai céllal, illetve a terápia hatékonyságának és a minimális reziduális betegség jellemzésére. Akut lymphoid leukaemiában elsősorban a bcr-abl kiméra mRNS-eket, akut myeloid betegségben a morfológiai besorolástól függően aml-eto, bcr-abl, pml-rara, plzf-rara, illetve cbfb-myh kiméra géntermékek jelenlétét vizsgálták. A meghatározás valamennyi esetben a reverz transzkripciót követő polimeráz láncreakción alapult. 315 új beteg diagnózisában, közülük 70 beteg terápiás követésében vettek részt. Jelen közleményben az OHII-ben kezelt 139 beteg közül 38 (27 akut myeloid leukaemiás és 11 akut lymphoid leukaemiás) vizsgálatának ismertetésével mutatják be az alkalmazott módszerek hasznosságát.

Kulcsszavak: molekuláris genetika, diagnosztika, akut leukaemiák, minimális maradék betegség

The role of molecular genetical investigations in diagnosis of acute leukemias and in detection of minimal residual disease. Chimera gene products, the molecular hallmark of acute leukemias were detected and quantified for diagnostic purposes and for follow up of therapy and characterization of minimal residual disease. In acute lymphoid leukemia mainly the bcr-abl, and in acute myeloid leukemias, depending on the morphological classification, the aml-eto, bcr-abl, pml-rara, plzf-rara, and cbfb-myh chimeras were investigated. The determinations were based on reverse transcriptase-polymerase chain reaction. The results were used in diagnosis of 315 new leukemic patients, and in follow up of 70 ones. In the present paper the usefulness of the applied methods is illustrated by presentation of data of 38 (27 acute myeloid leukemias and 11 acute lymphoid ones) patients out of the 139 treated in the National Institute during the last years.

Key words: molecular genetics, diagnosis, acute leukemias, minimal residual disease

Az akut leukaemiák jellemzője, hogy a vérképző őssejtek (pluripotens, illetve elkötelezett őssejtek) önfenntartó, osztódási képességüket megőrzik, anélkül, hogy megfelelő differenciálódásra és érésre képesek lennének. A betegség kialakulásában szerepet játszó sejtek tulajdonságai alapján (morfológia, citokémia, immunfenotípus) alapvetően két nagy csoportot különítünk el: akut myeloid vagy nem lymphoid (AML vagy ANLL) és akut lymphoid leukaemiák (ALL). Az utóbbi 20 évben jelentős előrehaladás történt a daganatok, köztük az akut leukaemiák kialakulásával kapcsolatos genetikai hibák feltérképezése területén, mely génhibák közül néhányat ma már a diagnosztikában is felhasználunk. A genetikai hibák feltárása természetesen még nem magyarázza a leukaemiákkal kapcsolatos problémák sokrétűségét, a betegségek biológiai viselkedésének minden vonását, a daganatsejt és a gazdaszervezet bonyolult viszonyát, nem utal az epigenetikai tényezők fontosságára. Bár a génhiba önmagában nem jelent daganatot, kimutatása egyre több leukaemiatípusban alkalmazható diagnosztikus céllal, valamint egyre sürgetőbb, hogy a kezelések után a szervezetben túlélő maradék leukaemiás sejtek kimutatására és mennyiségi követésére is felhasználjuk.

Az akut leukaemiák jelentős részében a betegség egyik kiváltó tényezőjeként vagy a prognózist befolyásoló faktorként egyértelműen igazolhatók kromoszóma-transzlokációk, illetve ezek következtében kialakult kiméra gének és azok fúziós fehérjetermékei. Legújabb kutatások szerint a kiméra gének elsődleges termékei (mRNS-ek) nagyon kis mennyiségben az egészséges populáció akár 80%-ában is jelen lehetnek (5). Ez arra utal, hogy ezek a kiméra géntermékek nem egyedül felelősek a betegségek kialakulásáért, valamint feltételezhető, hogy addicionális molekuláris események meggátolják a fehérjetermék létrejöttét, a fenotípusos megnyilvánulást. Tapasztalatok szerint a kiméra géntermékek mennyisége, illetve annak változása és a betegség lefolyása között betegségenként eltérő összefüggés van (20, 23). A terápia támogatása céljából valamennyi esetben ajánlott a kiméra géntermék meghatározása, annak ellenére, hogy a vizsgálati eredmények eltérően, különböző súllyal értékelendők.

Bcr-abl kiméra géntermékek

A Philadelphia kromoszóma létrejöttekor kialakuló bcr-abl kiméra gént a krónikus myeloid leukaemia (CML) molekuláris védjegyeként ismerték meg (17). Ez a kiméra gén akut lymphoid leukaemiákban (ALL) és akut myeloid leukaemiákban (AML) is előfordulhat és igen rossz prognózist jelez. A pozitív esetek 5%-ában makroszkópos kromoszómaváltozás nélkül jön létre, ezért csak

*A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

molekuláris genetikai vagy molekuláris citogenetikai módszerekkel detektálható (12). A molekuláris genetikai vizsgálat elengedhetetlenül szükséges a kiméra gén (vagy géntermék) szerkezetének feltérképezéséhez. Az abl gén az esetek döntő többségében az a1 intronban törik, ennek megfelelően az a2 exonnal kapcsolódik a bcr génhez. Elenyésző számban kimutattak a2 exont nem tartalmazó kiméra géneket, amelyek eltérő törésponttal jöttek létre, vagy a transzkripció során vesztették el ezt a génszakaszt (29). A bcr gén több helyen törhet, a leukaemiák többségében előforduló töréspontok két csoportba oszthatók; a CML nyugvó fázisára jellemző a major töréspontrégió (ebbe tartozik a b2 és a b3 intron), míg a blasztos fázisra, az akut myeloid leukaemia (AML) M1 és M2 morfológiai csoportjának egyes eseteire és a Philadelphia-pozitív ALL-re a minor töréspontrégió (e1 intron) jellemző (39). Az előbbi esetben nagyobb, az utóbbi esetben kisebb bcr génszakasz kerül át a kiméra génbe. A fúziós fehérjetermék enzimaktivitása – a fehérje rendelkezik az abl tirozinkináz aktivitásával – függ a bcr tartalomtól. A tirozinkináz aktivitása annál kevésbé szabályozott, ezáltal annál agresszívebb betegséghez kapcsolható, minél kisebb a bcr rész (26). Ez magyarázza a különböző betegségek és a kiméra gén szerkezete közötti összefüggést, így néhány esetben a szerkezet meghatározása prognosztikai értékű is lehet. Megfigyelések szerint CML-ben a kezelés hatására lecsökkent bcr-abl kiméra gént hordozó sejtek kis mennyiségben tartósan jelen lehetnek klinikai betegség nélkül és mennyiségi növekedésük előre jelezheti a klinikai relapsust (23). ALL-ben a legkisebb mennyiségű maradék kiméra gént hordozó sejt jelenléte is rossz klinikai előjel. Feltételezni lehet, hogy a nagyobb bcr szakaszt tartalmazó kiméra génről rövidebb bcr-t tartalmazó géntermék is keletkezhet alternatív mRNS érés során, így a betegség fázisának megváltozásához újabb transzlokáció nem szükséges (22). Az utóbbi két adat ismeretében a bcr-abl pozitív betegségek molekuláris genetikai követése klinikai szempontból is fontosnak tekinthető.

A retinsav-receptor alfa-lánc (rarα) gén kimérái

Az akut myeloid leukaemiák promyelocytás morfológiai csoportjába (M3) tartozó megbetegedések molekuláris hátterében négy eltérő kromoszóma-transzlokáció négy különböző kiméra génterméke igazolható. Közös tulajdonságuk, hogy mindegyik kiméra gén 3' részét a 17-es kromoszómán található rarα gén (33) csaknem egésze alkotja. A t(15,17)(q22,q21) transzlokációban a PML (promyelocytás leukémia) gén (9,32), a t(11;17)q23;q21) esetben a PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger) (6), a t(5;17)(q35;q21)-ben az NPM (nucleophosmin) (36), végül a t(11;17)(q13;q21) összekapcsolódásban a NuMA (nuclear matrix associated) gén (40) adja a kiméra 5' végét. A rarα gén mindig ugyanazon a ponton törik, míg partnerei több lehetséges törésponttal rendelkeznek, aminek következtében az adott kiméra több eltérő szerkezettel jöhet létre. Ezek az eltérések azonban – a bcr-abl pozitív leukaemiáknál tapasztaltakkal ellentétben – nem egyértelműen társulnak eltérő lefolyású betegségekkel (1, 2). Alapvető különbséget jelent azonban, hogy a betegségek túlnyomó többségét okozó PML-RARα kiméra jelenléte retinsav-kezelésre reagáló betegséget jelez, míg a PLZF-RARα retinsav-rezisztens kórképet eredményez, függetlenül attól, hogy a fúziós fehérjék mindegyike köti a ligandumot (3). Az elenyésző kisebbségben található NPM-RARα és NuMa-RARα okozta betegségeket a megfigyelések alapján szintén retinsav-kezelésre reagálónak tartják (35). A molekuláris genetikai diagnosztikát az indokolja, hogy ezek a kiméra gének is létrejöhetnek makroszkópos kromoszómaváltozás nélkül (19), valamint a kiméra gént hordozó sejtek mennyiségének növekedése – molekuláris relapsus – promyelocytás leukaemiában is megelőzi a klinikai visszaesést, azonban mindössze 4–6 héttel (20). A kezelés kritikus szakaszában ezért a követéses ellenőrzést gyakrabban ajánlott végezni. A relapsusok egy részében a retinsav-kezelésre korábban reagáló betegség nem reagálóként tér vissza (rezisztens). Ennek oka, hogy a kiméra gén olyan mutációkon megy át, amelyek következtében fehérjeterméke elveszti retinsavat kötő képességét (38). Ennek kimutatása is elsősorban molekuláris genetikai feladat.

Aml-eto és cbfβ-myh kiméra gének

Az aml (acute myelocytic leukemia) és a cbfβ (core binding factor β) nevű gének egy génkifejeződést erősítő, DNS-kötő transzkripciós fehérje komplex két alegységének génjei (10). Módosulásuk, kiméra génné törésük ezért számos rokon vonást is felmutató – bár különböző – malignus folyamatokhoz kapcsolható. Ezek közül a t(8;21) transzlokáció eredményeként létrejött aml1-eto (eight-twentyone) kiméra gén (11) az M2 típusú AML-k jellemzője. Az M4Eo típusú AML-t okozó cbfβ-myh11 (myosin heavy chain) kiméra (24) gén két úton jöhet létre; a 16. kromoszóma inverziójával vagy a t(16;16) transzlokációval. A két érintett gén közül a cbfβ kettő, a myh három helyen törhet és kiméráik három nagy csoportba oszthatók (8). A különböző szerkezetű kimérák klinikai hatása közötti eltérésről még nincs irodalmi adat. A CBF két alegységének kiméráit hordozó leukaemiás betegek kedvező prognózisú csoportot alkotnak és kemoterápiával az allogén csontvelő-átültetéssel azonos (egyes szerzők szerint jobb) eséllyel gyógyíthatók (15). Ezért a kimérák diagnóziskor történő kimutatása ezekben az esetekben megkímélheti a betegeket az átültetés kockázatától. A maradék leukaemia és a betegség prognózisa közötti összefüggés még vitatott, a rendelkezésre álló tapasztalatok ellentmondóak, további adatgyűjtés szükséges.

Jelen munkánkban a felsorolt négy kiméra génnek akut leukaemiákban 9 év alatt végzett nagy számú vizsgálatával nyert tapasztalatunkról kívánunk az alábbiakban beszámolni.

Anyag és módszer

Vizsgálatok száma: Az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet (OHII) Molekuláris Genetikai Laboratóriuma országos diagnosztikai feladatokat lát el, vizsgálati mintákat az ország minden részéből fogad. 1992-től kezdődően 2000. június 30-ig 315 új beteget vizsgáltunk, amelyek közül 139 esetben az OHII ambulanciája, vagy fekvőbeteg-osztálya kérte a meghatározásokat. A kért vizsgálatok száma 444, ami meghaladja a betegek számát, mivel egyes esetekben egy mintából többféle molekuláris genetikai vizsgálat elvégzését kérték. A beküldő diagnózis és az eredmények szerinti megoszlást az *1. táblázat* tartalmazza.

Betegek: 1992. január 1. és 2000. június 30. között az OHII Hematológiai osztályán kezelt akut leukaemiás betegek közül összesen 139 betegnél végeztünk molekuláris genetikai vizsgálatokat. Klinikai diagnózis a vizsgálat kérésekor: akut leukaemia: 8, akut myeloid leukaemia (AML): 105, akut lymphoid leukaemia (ALL): 26. A jelen munka szempontjából feldolgozott betegek száma: 38. Közülük a végső diagnózis AML volt 27 és ALL 11 esetben. Az elemzett 27 AML-ben szenvedő beteg (10 nő, 17 férfi) átlagos életkora a diagnózis megállapításakor 37,7 ± 15,3 (16–68) év volt. Közülük 20 beteg él (komplett remisszió 12, csontvelő-átültetés 2; 5 beteg további kezelést kap, 1 beteg leukaemia szempontjából remisszióban van – korábbi malignus betegségének relapsusa mellett), 7 beteg meghalt. Az AML FAB szerinti végső beosztása: M0: 2, M1: 2, M2: 7, M3: 7, M4: 8, M5: 1.

Az értékelésbe bevont 11 ALL-es beteg (11/26) nem szerinti megoszlása: 7 férfi, 4 nő (átlagéletkor: 36,3 ± 11,7 év, szélső értékek: 22–59 év). Közülük 5 betegben igazolódott B-sejtes/nem T-sejtes (non-T ALL) és 5 betegben T-sejtes (T-ALL) leukaemia, valamint egy betegben plazmasejtes leukaemia. Öt beteg meghalt, hat beteg él teljes remisszióban.

Molekuláris genetikai vizsgálatok: Nátrium-citráttal alvadásgátolt perifériás vér- és csontvelőmintákból a fehérvérsejteket dextrános ülepítéssel választottuk el. A fiziológiás sóoldattal plazmamentesre mosott sejtekből Chomczynski guanidin tiocianátos módszerével szeparáltunk teljes RNS-t (7). Az RNS-ből specifikus primerrel indított reverz transzkriptáz (RT) reakcióval cDNS-t szintetizáltunk, amit polimeráz láncreakcióval (PCR) sokszoroztunk fel. A bcr-abl kiméra géntermékek vizsgálatakor *Hermans és mtsai* munkája (18) alapján RT reakcióhoz a3 primert, a pozitív kontroll PCR-hez a3 és a2 primert, a major típusú kimérák kimutatásához a3 és b2 primert, míg a minor kimérák detektálásához a3 és e1 primert használtunk. A rarα gént tartalmazó kimérák vizsgálata esetén *Biondi és mtsai* eredményeinek (4) megfelelően RT reakcióhoz R5 primert, a pozitív kontroll PCR-hez R5 és revR8 primert, a hosszú pml-rarα kiméra kimutatásához R5 és M2 primereket, a rövid megfelelőjéhez R5 és M4 primereket, a plzf-rarα kiméra felsokszorozásához *Grimwade és mtsai* alapján (14) R5 és plzf primereket alkalmaztunk. Az aml-

1. táblázat: Akut leukaemiák diagnózisakor kapott eredményeink összesítése beküldő diagnózis szerint

Beküldő diagnózis	n	Vizsgálat és eredmény									Követés
		aml-eto		cbfb-myh		pml-rarα		bcr-abl			
		+	-	+	-	+	-	+		-	
								M	m		
Akut leukaemia	16	0	8	0	5	0	1	1	0	14	1
Akut lymphoid leukaemia	67	0	0	0	0	0	0	21	12*	34	15
Akut bifenotípusos leukaemia	5	1	3	0	1	0	0	0	0	4	0
Akut myeloid leukaemia (nem klasszifikált)	103	10	48	4	31	6	25	8	1	34	20
AML M2	12	4	6	0	0	1	0	1	1	4	4
AMLM2M3	9	3	4	0	0	5	4	0	0	0	4
AMLM2M3M4	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
AML M3	72	3	4	0	0	30°	42	1	1	4	24
AML M3M4	2	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
AML M4	8	0	0	1	7	0	0	0	0	3	1
AML M4M5	2	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0
AML M5	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
AML M6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
AML M7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Egyéb	15	0	10	2	7	1	4	1	0	8	3
Összes	315	21	87	7	54	43	78	33	13	108	70

° két betegnél plzf-rarα kiméra mRNS-t mutattunk ki; *követés során 3 betegnél váltakozva M és m típusú kiméra mRNS volt kimutatható

eto kiméra követéséhez *Satake és mtsai* (35), valamint *Lynas és mtsai* (27) alapján a pozitív kontroll és a vizsgálati reakciók független RT-n alapultak aml-e, illetve eto-out primerekkel, a PCR-ekhez aml-e és aml-c (kontroll), illetve eto-out és aml-c primerpárokat használtunk. A cbfb-myh kiméra kimutatásakor az RNS minőségi kontrolljaként a bcr-abl a3–a2 reakciót végeztük el, az eltérő szerkezetű transzlokációk kimutatására *Costello és mtsai* (8) munkája alapján m1 és m3 primerekkel külön RT reakciót, majd mindkét elegyhez c1 primert adva PCR-t végeztünk.

A PCR termékeket 2%-os agarózban történő elektroforézissel választottuk el. Az etidium-bromiddal festett gélről UV-megvilágításban felvételt készítettünk, a vizsgálati reakciókban kapott sávok kontrollreakciókhoz viszonyított intenzitása alapján határoztuk meg a kiméra mennyiségét. A bcr-abl, pml-rarα, plzf-rarα és aml-eto kimérák kimutatásakor a sávok specifikusságának igazolására és az érzékenység fokozására a gélből nejlon membránon lenyomatot készítettünk, amit a pozitív reakciók termékéből készített ^{32}P-jelzett szondával hibridizáltattunk. Alacsony ionerőn végzett nagy specificitást biztosító mosás után autoradiogramot készítettünk, amit az etidium-bromidos képpel azonosan, a sávok intenzitásának összevetésével értékeltünk ki.

A táblázatokban kiegészítésként feltüntetett gén-átrendeződési adatokat a korábban leírt módon végzett (13) Southern-vizsgálatokkal nyertük.

Immunfenotípus vizsgálat: Minden betegből heparinnal alvadásgátolt perifériás vér- és/vagy csontvelői mintákat vizsgáltunk. A minták feldolgozása a teljes vér/csontvelő-jelölés és lizálás módszer szerint történt. A mérést ORTHO Cytoron Absolute áramlási citométerrel végeztük, az értékeléshez az Immunocount 2.0 software-t használtuk. Alkalmazott monoklonális antitestpanell: CD45/CD14, CD7/CD3, CD4/CD8, CD19/HLA-DR, CD10/CD20, CD7/CD33, CD34/HLA-DR,CD13, ICMPO (30).

Morfológiai és citokémiai vizsgálatok: A perifériás vér és csontvelői kenetek (cristabiopsziás minta) morfológiai és citokémiai vizsgálata a betegség FAB klasszifikációját tette lehetővé (31).

Eredmények

Az *1. táblázat*ban feltüntetett, a diagnóziskor végzett 444 vizsgálat 315 beteg 477 mintájából történt, 162 esetben volt igény a perifériás vérminta és a csontvelői minta párhuzamos vagy gyors, egymást követő vizsgálatára (ezekben az esetekben a két vizsgálat közül a pozitívabbat tüntettük fel a táblázatban). A 139, OHII-ben kezelt beteg esetében 104 alkalommal merült fel hasonló igény. Az összes beteg közül 216 (79 OHII beteg) mintájából végeztünk egy kiméraméghatározást, 72 (OHII:43) esetben kettő, 24 (OHII:14) esetben három és 3 (OHII:2) esetben négy eltérő kiméravizsgálat történt egy mintából.

A 108 aml-eto vizsgálatából 62-t végeztünk az OHII-ben diagnosztizált betegek mintájából, cbfb-myh vizsgálatánál ez az arány 61/40, pml-rarα esetében 121/35, bcr-abl kiméránál

2. táblázat: Az OHII-ben kezelt 37 akut leukaemiás beteg vizsgálati spektruma

Diagnózis*	n	Vizsgálatszám								IgH	TCRβ
		aml-eto		bcr-abl		cbfb-myh		pml-rarα			
		+	-	+	-	+	-	+	-		
AML											
M0	2		1		2		1				
M1	2	1	1		1		1				
M2	7	4	3		2		4				
M3	7		1		1			7			
M4	8	1	4	1	3	1	5				
M5	1		1				1				
ALL											
preB-ALL	5		1	2	1					5	
Plazmasejtes	1				1					1	
T-ALL	5				2					1	4

*A diagnózis AML-es betegek esetében a felületi marker vizsgálat alapján történt: CD13+ és /vagy CD33+>10%; CD7+/CD33+>1%; CD34+>5%; DR+>20%. ALL-es betegek osztályozása alapvetően a génátrendeződés-vizsgálatok eredményei alapján történt

154/81 volt. A 444 vizsgálatból 26,4% volt pozitív, az OHII betegeinél ez az arány 22%-nak adódott. A terápia során 70 beteget követtünk, közülük 46 tartozott intézetünk betegei közé. A reprezentatív bemutatásba bevont intézeti betegek adatait a *2. táblázat*, a követéses vizsgálatok eredményeit az *1. ábra* mutatja be.

Az akut myeloid leukaemiás betegek (27 személy) diagnózisának megállapítását segítendő 48 vizsgálatot végeztünk el. Tizenöt esetben találtunk mRNS bázisú vizsgálat alkalmazásával kiméra géntermék jelenlétére utaló jelet. A végső diagnózis szerint M0 besorolású két betegnél nem találtunk kiméra mRNS-t, a két M1-es beteg mintája közül egy aml-eto pozitív, egy negatív volt, a 7 M2-es beteg mintájából 4 adódott aml-eto pozitívnak. Valamennyi M3-as betegnél kimutattuk a pml-rarα kimérát, a 8 M4-es beteg közül egy-egy volt aml-eto, bcr-abl, illetve cbfb-myh pozitív, a többi ötöt negatívnak találtuk, ahogy az egyetlen M5-ös beteget is. Az ALL diagnózissal beküldött betegek egy kivétellel a sejtvonalukra jellemző génátrendeződést mutatták, a kivétel T-ALL-es beteg immunglobulin génje átrendezett volt, TCR β génje nem. Két B-ALL-es betegnél mutattunk ki bcr-pozitivitást, közülük egyik meghalt, másik relapsusban van.

Követéses vizsgálataink során 28 esetben ellenőriztük a bcr-abl kiméra mRNS mennyiségi változását, 25 esetben a pml-rarα kiméráét, 13 betegnél az aml-eto és 4 betegnél a cbfb-myh kiméra mRNS meghatározásával támogattuk a terápia hatékonyságának jellemzését. Közülük 15 beteg adatait tüntettük fel a *2. ábrán* (4 aml-eto; 3 bcr-abl; 1 cbfb-myh; 7 pml-rarα).

Bcr-abl kiméra mRNS kimutatása

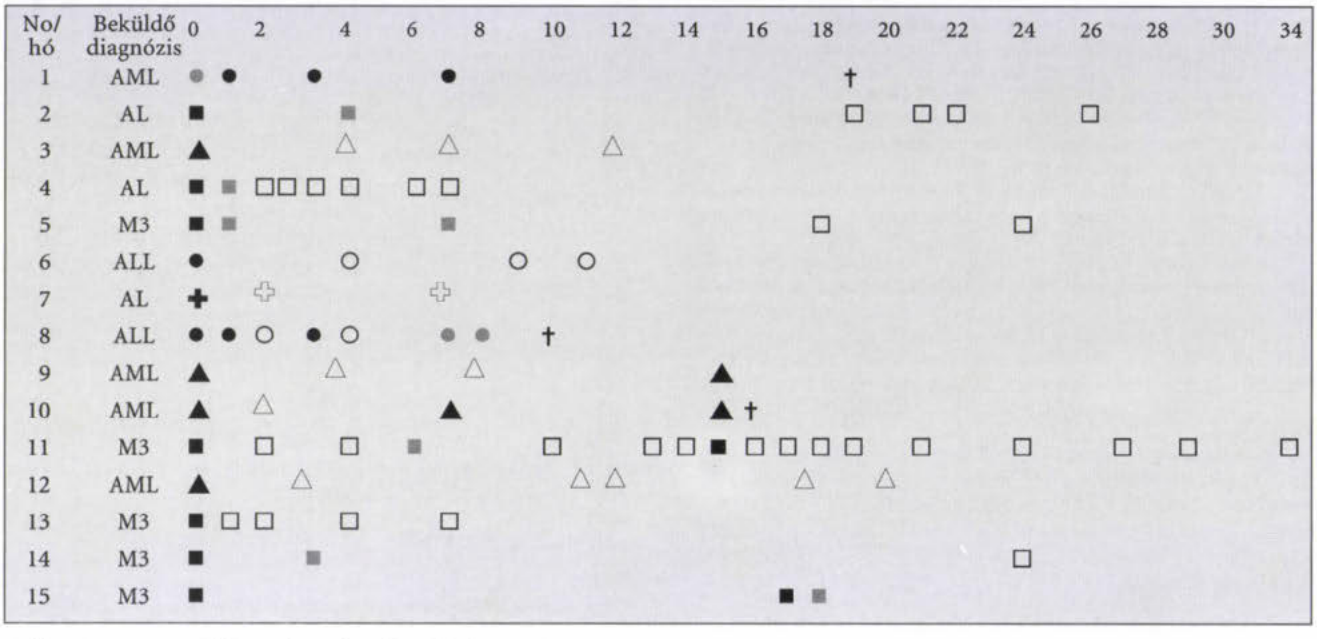
A bcr-abl kiméra mRNS meghatározását az akut lymphoid leukaemia, nem klasszifikált AML-k és sejtvonal-elkötelezettséget nem mutató akut leukaemiákban végeztük. A lymphoid leukaemiák fele, míg a nem klasszifikált akut leukaemiák 16%-a bizonyult pozitívnak. ALL-ben az összes pozitív minta egyharmada hordozta az akut és blasztos folyamatokra jellemző minor típusú kimérát. Mind a diagnóziskor, mind követéses vizsgálatkor több ízben volt módunk a kétféle major kimera – b2a2 és b3a2 – egyidejű kifejeződését észlelni. Követéses vizsgálatainkkor két esetben e két kiméra, három esetben az e1a2 és b2a2 kimérák időben váltakozó kifejeződését tapasztalhattuk. Követéses vizsgálatainkban, ahogy az *1. ábrán* feltüntetett három esetben is, a bcr-abl pozitivitás érzékenyen jelezte előre a betegek klinikai állapotának romlását.

Rarα kiméra mRNS-k kimutatása

A rarα kimérák kimutatását elsősorban M3 (M2M3; M3M4) morfológiai besorolású akut leukaemiákban és a nem klasszifikált esetekben végeztük. Az előbbi csoportban a sejtminták 42%-a hordozta a keresett kimérát, a nem osztályozható leukaemiákban pedig 19%-ban tudtuk igazolni a kóros mRNS jelenlétét. Ahogy azt az *1. ábra* is jelzi, a rarα pozitivitást mutató betegségcsoportban volt a legmagasabb a molekuláris genetikai vizsgálattal követett betegek aránya. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az ATRA-kezelés elején nagy sűrűséggel, majd éves gyakorisággal végezzük a vizsgálatot. A leghosszabb követés 47 hónap. Vizsgált betegeink közül egy csontvelő-transzplantáción esett át (*1. ábra* 11. beteg), az ő követése is folyik. Egy betegnél volt módunk az ATRA-rezisztens relapsust észlelni. A molekuláris genetikai követéses vizsgálatok nagy érzékenységgel jelezték az általában sikeres terápiát. A pml-rarα kimérák közül 7 volt a kisebb pml szakaszt hordozó, ún. rövid változat. A plzf-rarα kiméra kimutatását másfél éve kezdtük meg, azóta két pozitív beteget találtunk.

A CBF kiméráinak kimutatása

A Core Binding Factor két alegysége génjeinek vizsgálatát, kiméráik kimutatását az aml-eto mRNS vizsgálatával 1996-ban kezdtük el, a cbfb-myh kiméra meghatározását két éve végezzük. A t(8;21) transzlokációnak megfelelő aml-eto kiméra jelenlétének igazolására az M2 (M2M3; M2M4) és M3 FAB-csoportokban volt igény a nem klasszifikálható akut leukaemia csoportba tartozók mellett. Míg az első csoportban 25% volt a pozitív eredmény aránya, ad-



1. ábra: Reprezentatív követéses vizsgálataink diagramja
Bcr-abl: ○, pml-rarα: □, aml-eto: △, cbfb-myh: ✣, ○ : negatív, ●: enyhén pozitív, ● : pozitív

dig a másodikban 17%. A követéses vizsgálatok ebben az esetben is nagy érzékenységgel jelezték előre a klinikai változást, sajnálatos módon az *1. ábrán* illusztráltakhoz hasonlóan relatíve magas arányban ez a relapsust jelentette. Leghosszabb követésünk 18 hónapja tart. Cbfb-myh kiméra kimutatására gyakorlatilag a nem klasszifikált betegségek esetében volt szükség. Az összevont pozitivitási arány alacsony, 11%.

Megbeszélés

Az akut leukaemiák diagnosztikájában és gyógykezelésének követésében jelentős szerepet játszhat a maradék leukaemiának a betegségre jellemző kiméra–mRNS mennyiségi becslése. A morfológiailag és immunfenotípus-vizsgálattal egyértelműen nem karakterizálható esetekben a citogenetika mellett értékes differenciáldiagnosztikai adatokat szolgáltathat a molekuláris genetika. Azokban az esetekben, amikor a terápia támogatására követéses vizsgálatra van szükség, a biztosan osztályozható akut leukaemiákban is el kell végezni a diagnózis időpontjában a molekuláris genetikai meghatározást. Tapasztalatunk alapján elfogadható, hogy a negatív és pozitív leletek egyaránt támogathatják a klinikai munkát.

Adatainkból látható, hogy intézetünk betegeiben átlagban nagyobb számú vizsgálatot végeztünk, mint külső intézetekből érkezőkben. A vizsgált betegek 44%-át kezeltük intézetünkben, ezen betegek mintáin végeztük az összes vizsgálat 49%-át. A párhuzamos csontvelői-perifériás vérminta-vizsgálatok 64%-a történt intézeti betegen. Ez automatikusan növelte a negatív eredmények arányát. A jelenség okát abban látjuk, hogy a klasszikus módszerekkel nem osztályozható betegségek többségét Országos Intézetünkben kezeltük.

Két táblázatunk, valamint a szövegben közölt adatok között ellentmondást lehet felfedezni. Ennek oka, hogy az *1. táblázat*ban a beküldő (a beteg felvételekor felállított gyors diagnózis), a *2. táblázat*ban és a szöveges részben a laboreredmények, így a mi leleteink alapján is módosított végső diagnózisok szerepelnek.

Az adatokból jól látható, hogy a kért vizsgálatok klinikai szempontból célirányosak voltak és az eredmények jól illeszkedtek a végső diagnózishoz, illetve kellően segítették annak kialakítását.

Molekuláris genetikai szempontból feltűnő, hogy az ALL-es betegek közül a bcr pozitívaknak csupán egyharmada hordozta az agresszívabb enzimaktivitású fúziós fehérjét kódoló kiméra gént. Nyilvánvaló, hogy az általánosságban elfogadott irodalmi adat, miszerint minél rövidebb a kiméra bcr része, annál akutabb a kialakuló betegség, nem állja meg helyét maradéktalanul. Ezt igazolja *Polack és mtsai* (34) megfigyelése is, mely szerint a jelenleg ismert leghosszabb bcr részt tartalmazó, „mikro" típusú fúziós fehérje jelenléte is okozhat blasztos krízist.

Megfigyeléseink több eltérő szerkezetű bcr-abl kiméra mRNS együttes, illetve váltakozó kifejeződéséről megfelelnek az irodalmi adatoknak. A jelenséget korábban több klón feltételezésével magyaráztuk. A változások gyorsaságát jobban értelmezi a nemrégiben felvetett hipotézis, amely a többfajta kiméra géntermék kifejeződését elképzelhetőnek tartja egy génről is, az mRNS alternatív érésének feltételezésével (22, 28). Adataink alátámaszthatják ez utóbbi hipotézist, de azt közvetlen vizsgálatokkal kell még bizonyítani. A bcr-abl kimérák vizsgálatával szerzett tapasztalataink igazolják, hogy a gyors molekuláris technika elősegíti a rosszabb prognózisú betegségtípus időbeni felismerését, ezáltal a megfelelő terápia megválasztását.

Az APL-s betegek vizsgálatával szerzett tapasztalatunk, előfordulásuk gyakorisága, a plzf-rarα kimérák aránya és a pml-rarα kimérákon belül a rövid- és hosszú változat viszonya, valamint az ATRA-rezisztencia megjelenése megfelel az irodalmi adatoknak (25). A kezelőorvosok a lehetőségek szerint nagyon jól használták ki a molekuláris genetikai vizsgálatok nyújtotta előnyöket. Figyelembevéve, hogy az APL gyorsan progrediáló folyamat, és hogy a betegek jelentős hányada előrehaladott állapotban jut a megfelelő centrumba, a követhető betegek aránya kiemelkedően jónak ítélhető.

Az AML M4 morfológiai csoportjába tartozó betegekben az irodalmi adatok alapján célszerű a „core binding faktor" alegységeket kódoló gének vizsgálata. A CBF gének kimérái okozta leukaemiák jól kezelhetők kemoterápiával, a betegeket nem célszerű a csontvelő-transzplantáció veszélyeinek kitenni (10, 37). Ennek megfelelően eltérő terápiás taktika dolgozható ki. Laboratóriumunkba is elsősorban a klasszikus citogenetikai módszerekkel nem könnyen felismerhető eltérések kimutatása céljából érkeztek vizsgálati minták, differenciáldiagnosztikát elősegítő adatok nyerése reményében. A követés viszonylag alacsony száma, azzal magyarázható, hogy az irodalomban ezeket a betegségeket jó prognózisúnak sorolják be és nincs egyértelmű összefüggés a maradék kóros sejtek szintje és a klinikai lefolyás, illetve prognózis között. A mi eredményeink mindkét előbbi állítással ellentétben vannak, számos relapsust észleltünk és ezekben az esetekben a molekuláris genetikai eredmény érzékenyen jelezte előre a visszaesést. Remélhető, hogy megfelelő mérési módszerekkel gyűjtött nagy számú adat segítségével az irodalmi álláspont egyértelműbben kikristályosodik és eredményeink jobb közelítést mutatnak.

Nagy áttörés várható ezen a területen a relatíve gyakori álpozitív eredmények kiszűrésétől (16) és a nagypontosságú, ún. „real time" – a reakciók kinetikáját követő – módszer segítségével végzett mennyiségi meghatározás bevezetésétől (21).

Az akut leukaemiákban előforduló leggyakoribb kromoszóma-rendellenességeknek megfelelő szokatlan szerkezetű kiméra mRNS-ek kimutatása és mennyiségi meghatározása ma már elengedhetetlen része a modern terápia „on line" kontrolljának. Tapasztalataink alapján elmondható, hogy intézetünkben és más hazai laboratóriumokban ezen a területen kifejtett diagnosztikai aktivitás is jelentős mértékben hozzájárul a leukaemiák kezelésében elért sikerekhez.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket kívánják kifejezni valamennyi klinikus orvosnak, akik diagnosztikai problémáikkal megkeresték őket és a vizsgálatokhoz anyagot biztosítottak. A folyamatos diszkusszió elősegítette a laboratórium jelenlegi profiljának kialakítását.

Az új diagnosztikai eljárások honosítását OTKA T017739 és ETT 222/96. kutatásaink segítették elő.

IRODALOM: 1. *Albitar, M., Chang, K. S., Pierce, S. és mtsai:* The short form of PML-RARα fusion transcript is associated with poor survival. Leukemia Res., 1999, *23*, 89–90 - 2. *Andersen, J. W., Gallagher, R. E.:* In response to „The short form of

PML-RARα fusion transcript is associated with poor survival". Leukemia Res., 1999, *23*, 91–92 – 3. *Benedetti, L., Levin, A. A., Scicchitano, B. M. és mtsai:* Characterization of the retinoid binding properties of the major fusion products present in acut promyelocytic leukemia cells. Blood, 1997, *90*, 1175–1185 – 4. *Biondi, A., Rambaldi, A., Pandolfi, P. P. és mtsai:* Molecular monitoring of the myl/retinoic acid receptor-α fusion gene in acute promyelocytic leukemia by polymerase chain reaction. Blood, 1992, *80*, 492–497 – 5. *Bose, Š., Deininger, M., Gora-Tybor, J. és mtsai:* The presence of typical and atypical bcr-abl fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significans and implications for the assesment of minimal residual disease. Blood, 1998, *92*, 3362–3367 – 6. *Chen, Z., Zelent, A., Tong, J. H. és mtsai:* Rearrangement of retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes reasulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. J. Clin. Inv., 1993, *91*, 2260–2268 – 7. *Chomczynski, P., Sacchi, N.:* Single step method of RNA isolation by acid guanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal Biochem., 1987, *162*, 156–159 – 8. *Costello, R., Sainty, D., Lecine, P. és mtsai:* Detection of CBFβ/MYH11 fusion transcripts in acute myeloid leukemia: heterogeneity of cytological and molecular characteristics. Leukemia, 1997, *11*, 644–650 – 9. *deThe, H., Chomienne, C., Lanotte, M. és mtsai:* The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retionic acid receptor α gene to a novel transcribed locus. Nature, 1990, *347*, 558–561 – 10. *Downing, J. R.:* The AML1-ETO chimaeric transcription factor in acute myeloid leukaemia: biology and clinical significance. Br. J. Haematol., 1999, *106*, 296–308 – 11. *Ericson, P., Gao, J., Chang, K. S. és mtsai:* Identification of breakpoints in t(8;21) acute myelogenous leukemia and isolation of a fusion transcript, AML/ETO with similarity to Drosophila Segmentation gene, runt. Blood, 1992, *80*, 1825–1831 – 12. *Fitzgerald, P. H., Morris, C. M.:* Ph-negative chronic myeloid leukemia: The nature of the breackpoint junction and mechanism of ABL transposition. Leukemia & Lymphoma, 1992, *6*, 277–285 – 13. *Földi J., Kardos G., Király Á. és mtsai:* Génátrendeződés leukémiákban. Orv. Hetil., 1990, *131*, 919–922 – 14. *Grimwade, D., Gorman, P., Duprez, E. és mtsai:* Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. Blood, 1997, *90*, 4879–4885 – 15. *Grimwade, D., Walker, H., Oliver, F. és mtsai:* The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients enrolled into the MRC AML 10 Trial. Blood, 1998, *92*, 2322–2327 – 16. *Hackwell, S. M., Robinson, D. O., Harvey, J. F. és mtsa:* Identification of false-positive CBFβ/MYH11 RT-PCR results. Leukemia, 1999, *13*, 1617–1619 – 17. *Heisterkamp, N., Stamp, K., Groffen, J. és mtsai:* Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph translocation. Nature, 1985, *315*, 758–760 – 18. *Hermans, A., Gow, J., Selleri, L. és mtsai:* Bcr-abl oncogene activation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia, 1988, *2*, 628–633 – 19. *Hioms, L. R., Min, T., Swabsbury, G. J. és mtsai:* Interstitial insertion of retionic acid receptor-α gene in acute promyelocytic leukemia with normal chromosomes 15 and 17. Blood, 1994, *83*, 2946–2952 – 20. *Kominger, L., Knöbl, P., Laczika, K. és mtsai:* PML-RARα PCR positivity in the bone marrow of patients with APL precedes haematological relapse by 2–3 months. Br. J. Haematol., 1994, *88*, 427–431 – 21. *Krauter, J., Wattjes, M. P., Nagel, S. és mtsai:* Real time RT-PCR for the detection and quantification of AML/MTG8 fusion transcripts in t(8;21) – positive AML patients. Br. J. Haematol., 1999, *107*, 80–87 – 22. *Lichty, B. D., Keating, A., Callum, J. és mtsai:* Expression of p210 and p190 BCR-ABL due to alternative spicing in chronic myelogenous leukaemia. Br. J. Haematol., 1998, *103*, 711–715 – 23. *Lion, T., Henn, T., Gaiger, A. és mtsai:* Early detection of relapse after bone marrow transplantation in patients with chronic myelogenous leukaemia. Lancet, 1993, *341*, 275–276 – 24. *Liu, P., Tarlé, S. A., Hajra, A. és mtsai:* Fusion between transcription factor CBFβ/PEP2β and a myosin heavy chain in acute myeloid leukemia. Sci., 1993, *261*, 1041–1045 – 25. *LoCoco, F., Diverio, D., Falini, B. és mtsai:* Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. Blood, 1999, *94*, 12–22 – 26. *Lugo, T. G., Pengergast, A. M., Muller, A. J. és mtsa:* Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcl-abl oncogene products. Sci., 1990, *247*, 1079–1082 – 27. *Lynas, C., Howe, D., Sweeney, M. és mtsa:* t(8;21) detection by RT-PCR: an improved primer set convenient for the routine laboratory. Br. J. Haematol., 1995, *91*, 924–926 – 28. *Martinelii, G., Amabile, M., Terragna, C. és mtsai:* Concomitant expression of the rare e1/a3 and b2/a3 types of bcr/abl transcript in a chronic myeloid leukemia patient. Leukemia, 1999, *13*, 1463–1464 – 29. *Páldi-Haris, P., Barta, A., Lengyel, L. és mtsai:* Molecular background of a new case of chronic myelogenous leukemia with bcr-abl chimera mRNA lacking the a2 exon. Leukemia, 1994, *8*, 1791–1792 – 30. *Pálóczi K., Nahajevszky S., Jakab K. és mtsai:* Immunofenotípus-vizsgálat akut leukémiákban a minimális reziduális betegség kimutatási lehetősége. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2487–2492 – 31. *Pálóczi, K., Natonek, K., Mód, A. és mtsai:* Clinical value of cytomorphologic, immunologic and cytogenetic investigations of acute leukemias. Haematol., 1990, *25*, 199–209 – 32. *Pandolfi, P. P., Alcaly, M., Fagiolo, M. és mtsai:* Genomic variability and alternative splicing generate multiple PML/RARα transcripts, that encode aberrant PML proteins and PML/RARα isoforms in acute promyelocytic leukemia. EMBO J., 1992, *11*, 1397–1407 – 33. *Petkovich, M., Brand, N. J., Krust, A. és mtsa:* A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. Nature, 1987, *330*, 444–450 – 34. *Polak, J., Koza, V., Cetkovsky, P. és mtsa:* An accelerated phase CML patient with e19a2 junction of BCR/ABL gene – the first case of transplanted CML with micro bcr. BMT, 2000, *25*, 1109–1110 – 35. *Redner, R. L., Corey, S. J., Rush, E. A.:* Differentiation of t(5;17) variant acute promyelocytic leukemic blasts by all trans retinoic acid. Leukemia, 1997, *11*, 1014–1016 – 36. *Redner, R. L., Rush, E. A., Faas, S. és mtsai:* The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expressis a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. Blood, 1996, *87*, 882–886 – 37. *Satake, N., Maseki, N., Kozu, T. és mtsai:* Disappearance of AML1-MTG8 (ETO) fusion transcript in acute myeloid leukaemia patients with t(8;21) in long-term remission. Br. J. Haematol., 1995, *91*, 892–898 – 38. *Shao, W., Benedetti, L, Lamph, W. W.:* A retinoid resistant acute promyelocytic leukemia subclone express a dominant negative PML-RARα mutation. Blood, 1997, *89*, 4282–4289 – 39. *Thijsen, S. F. T., Schuurhuis, G. J., van Oostveen, J. W. és mtsa:* Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. Leukemia, 1999, *13*, 1646–1675 – 40. *Wells, R. A., Catzavelos, C., Kamel-Reid, S.:* Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA the nuclear mitotic apparatus protei by a variant translocation in acute promyelocytic leukemia. Nat. Genet., 1997, *17*, 109–113

(Földi János dr., *Budapest*, Pf. 424. 1519)

Fontos közlés előfizetőink számára!

Az Orvosi Hetilap kiadója *2001. július 1-jétől* megváltozik, a kiadást a **Medicina Könyvkiadó Rt.** veszi át. A lap kézbesítésének zavartalan folytatása érdekében kérjük, hogy valamennyi előfizetőnk szíveskedjék nevét és postai címét mihamarabb a kiadóhoz (1054 Budapest, Zoltán u. 8. levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012 · Tel.: 36 (1) 331-0781 · Fax: 36 (1) 312-2450 E-mail: medkiad@mail.matav.hu) eljuttatni.

Markusovszky Lajos Alapítvány

A kórházi ellátás minőségi indikátorai: az akut myocardialis infarctus kezelésének értékelése

Belicza Éva dr., Balogh Ágnes dr.[1] és Szócska Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségügyi Menedzserképző Központ (mb. igazgató: Szócska Miklós dr.)
Városi Egészségügyi Szolgálat, Debrecen, Belgyógyászati Szakrendelő (igazgató: Juhász György dr.)[1]

A kórházi ellátás értékelésére az akkreditációs eljárásokban gyakran alkalmazott, evidenciákra támaszkodó indikátorok az akut myocardialis infarctus (AMI) miatt kezelt betegek kórházi halálozása és a thrombolyticus terápia alkalmazásának mértéke. A dolgozat ezen indikátorok alkalmazhatóságát vizsgálja a hazai ellátásra vonatkozóan. A szerzők az Egészségügyi Minisztérium Gyógyító Ellátás Információs Központja által gyűjtött adatok alapján, 1997-re és 1998-ra vonatkozóan vizsgálták az AMI-s betegek ellátását a hazai kórházakban. A kórházban bekövetkező halálozást és a thrombolyticus terápia alkalmazásának mértékét nyers mutatókkal, korra és nemre, illetve súlyosságra kiegyenlítve vizsgálták intézménycsoportonként, kórházanként és földrajzi egységenként. Az AMI miatti kórházi halálozás országosan a két évben 20,4%, illetve 21,7%, a thrombolyticus terápia alkalmazási mértéke 9,9%, illetve 11,8% volt. A thrombolyticus terápia alkalmazását indirekt standardizálással vizsgálva, azt találták, hogy a megyénkénti változékonyság 51–199%, intézményenként 0–306% az országos szinthez képest. Az eredmények alapján megállapítható, hogy jelentős különbségek vannak az AMI-s betegek hazai ellátási gyakorlatában és az intézményekben bekövetkező halálozásban. A különbségek véletlenszerűek, nem köthetők sem intézménytípushoz, sem földrajzi elhelyezkedéshez. A rizikóra történő kiegyenlítés nehézségei miatt az indikátorok elsősorban az intézmények összehasonlítására alkalmasak. Szükséges, hogy a nemzeti minőségügyi rendszer tartalmazzon indikátorokat a szolgáltatások értékelésére, auditálja a legjobb és legrosszabb eredményeket adó intézményeket, s standardokat alkalmazzon a dokumentáció validitásának biztosítása érdekében.

Kulcsszavak: AMI, minőségi indikátor, kórházi ellátás

Performance indicators of hospital care: evaluation of acute myocardial infarction patient care. In the international hospital accreditation programs there is an increasing emphasis on involving performance indicators. The inpatient mortality rate of AMI patients and the usage of thrombolytic therapy are very common, evidence based indicators of these programs. The authors' goal was to analyze the applicability of these indicators in the evaluation of the Hungarian hospital care. In Hungary, there is a data collection system on every inpatient case. This database was used to determine the above mentioned two indicators for 1997 and 1998. They calculated by hospital group level, by institutions and by geographic areas crude rates and rates adjusted for age and gender, and for severity using the different DRGs of AMI patients. In these two years the inpatient mortality rates of AMI patients were 20.4% and 21.7%, and the usage of thrombolytic therapy were 9.9% and 11.8%, respectively. Using indirect standardization methodology in the usage of thrombolytic therapy, they found high differences among the counties compared to the national average, the range was 51–199%, and among the institutions 0–306%, respectively. It is clear, that there are huge differences in the curative processes and in the inpatient mortality rates of AMI patients among the hospitals. The differences are developed by chance, there are no close connections either to hospital groups, or to geographical locations. Because of the difficulties of risk adjustment, they suggested that indicators were suitable for benchmarking. It is necessary to implement in the national quality criteria system different indicators for evaluating the patient care, to develop programs for auditing the best and worst hospitals and to introduce standards for assuring the validity of the basic data.

Key words: AMI, performance indicator, hospital care

Az utóbbi években az egészségügyi intézmények akkreditációs rendszereiben egyre nagyobb hangsúlyt helyeznek a nyújtott szolgáltatások értékelésére alkalmas indikátorok alkalmazására (8, 25, 27, 31, 33). Az indikátorképzés módszerei és az eredmények értékelése országonként eltérő szempontok szerint történik, de alkalmazásukban közös vonás, hogy az akkreditáció megszerzésének feltétele az indikátorok értékeinek figyelése, jelentése és a javítás érdekében tett intézkedések megtételének igazolása.

Az indikátorok képzése történhet célzott adatgyűjtés alkalmazásával vagy létező adatgyűjtési rendszerek (adminisztrációs adatok) másodlagos elemzésével. Mivel a célzott adatgyűjtésre támaszkodó indikátorképzés igen drága (18), illetve a célok ismeretében előfordulhat az adatok manipulálása (5, 13), fontos annak eldöntése, alkalmasak lehetnek-e a más céllal gyűjtött (adminisztratív) adatok indikátorok képzésére (1, 13, 16, 17).

Indikátorok alkalmazásakor – akár célzott adatgyűjtés, akár másodlagos feldolgozás történik – vizsgálni szükséges a felhasznált adatok minőségét (5, 13, 32). Figyelembe kell venni az adatok klinikai tartalmát, a kódolás pontosságát és teljességét, az események időpontjainak pontosságát (13, 28). Az adatok minőségének fontos befolyásoló tényezője az adatszolgáltató érdekeltsége. A HBCs (DRGs) alapú finanszírozási rendszerekben ismert az ún. „creep", azaz

az esetösszetétel-index lassú felfelé kúszása, ami a nagyobb bevétel elérésére törekvés következménye. Megjelennek a komplikáltabb, szövődményes esetek, kérdésessé válik a fődiagnózis és a beavatkozások helyessége (5, 13). Az adatbázisok rendelkezésre állása ugyanakkor olcsó és egyszerű lehetőséget biztosíthat indikátorok képzésére az adott szolgáltatás nyújtását végző valamennyi intézményre vonatkozóan, illetve az adatok többcélú felhasználása pozitívan befolyásolhatja az adatok minőségét.

Az adminisztratív adatok alkalmazásakor kérdéses, hogy a képzett indikátorra ható, az ellátás minőségétől független tényezők ismertek-e, és azokat az elemzések során figyelembe lehet-e venni (1). A rizikófaktorok ismeretében elvégezhető kiegyenlítési módszerek széles köre ismert, azonban a befolyásoló tényezők sokfélesége és sokszor nem egyértelmű hatásuk miatt nincs egyetlen, legjobbnak tekinthető eljárás (15, 19, 21, 24, 30, 34).

A nemzetközi gyakorlatban az egyik leggyakrabban alkalmazott minőségi indikátorcsoport a kórházi ellátásban az akut myocardialis infarctuson (AMI) átesett betegek ellátásának értékelésére vonatkozik. Az AMI-s betegek ellátását két megközelítésben lehet értékelni: a folyamat és az eredmény szempontjából. Folyamatindikátorok lehetnek a tudományos bizonyítékok alapján: aszpirin adása, a thrombolyticus terápia alkalmazása, illetve az alkalmazásáig eltelt idő, béta-blokkolók, ACE-gátlók, adekvát lipidcsökkentés javallata a kórházi ellátást követő időszakra, dohányzási tanácsok. Az ellátási folyamat hatására kialakuló eredmény indikátora lehet a kórházban vagy meghatározott időn belül bekövetkező halálozás, az ápolási idő és az ellátási költségek (2, 7, 22, 23, 26, 29, 35, 36).

Dolgozatunkban azt kívánjuk felmérni, hogy a nemzeti adatbázisban elérhető, hazai kórházi AMI miatti ellátás adatai alkalmasak-e indikátorképzésre, és alkalmazhatók-e az ellátás minőségi indikátoraként.

Anyag és módszerek

1992-től valamennyi fekvőbeteg-gyógyintézet osztályos szinten gyűjti az ellátott betegek adatait és megküldi az Egészségügyi Minisztérium Gyógyító Ellátás Információs Központjába (GYÓGYINFOK), Szekszárdra. A GYÓGYINFOK az ellátási jellemzők alapján – egy előre meghatározott algoritmus szerint – valamennyi fekvőbetegesetet besorol egy homogén betegségcsoportba (HBCs) (11).

Akut myocardialis infarctus miatt kórházban kezelt betegek alatt azon befejezett ellátású betegeket értettük, akik esetében az ellátási paraméterek alapján a HBCs-ba sorolás eredményeként AMI-s HBCs jött létre. A vizsgálatban az 1997–1998-ban távozott betegek adatait vettük figyelembe. A GYÓGYINFOK a rendelkezésünkre bocsátott 1997-es és 1998-as évi adatbázist a HBCs 3.0 szabályai szerint sorolta be, így a két év elemzése egységes besorolási szempontok alapján történt.

Az adatbázisból azon akut ágyon feküdt betegek adatait emeltük ki, akiknél a kórházi ellátás végső besorolása valamelyik AMI homogén betegségcsoportot jelentette. A megfigyelési időszakban az AMI-csoportok száma hat volt. A besorolási algoritmus figyelembe vette, hogy feltüntettek-e thrombolyticus kezelést vagy pacemaker-beültetést a beteg rekordjában, illetve az alapbetegséghez társult-e súlyos komplikáció *(1. táblázat)*.

Elemzésünkben feldolgozási szempont volt, hogy a kórházi elbocsátás halálozással végződött-e. Egyes számításoknál a feldolgozásból kizártuk azon betegeket, akiket más intézményből helyeztek át, illetve más kórházba kerültek áthelyezésre.

A betegek lakóhelyének meghatározásához a feltüntetett irányítószám szolgált kiindulásként. „Helyi" lakosnak tekintettük azon betegeket, akiknek a rekordban megadott lakóhelye azonos volt azon településsel, ahol az őt aktuálisan ellátó intézmény elhelyezkedik, minden más esetben az ellátott betegeket „vidéki" kategóriába soroltuk. A lakóhelyi hovatartozást csak azon betegek esetében vizsgáltuk, akiknél az irányítószám beazonosítható magyar lakóhelyet jelentett.

A kórházi halálozási arányszámok közötti különbségek jelentőségét χ^2-négyzet próbával teszteltük. A halálozás elemzésére a nyers halálozási arányszámok mellett a standardizált halálozási hányadost alkalmaztuk, ahol az indirekt standardizáláshoz az országos AMI miatt a kórházban bekövetkezett kor és nem szerinti halálozási arányszámokat, illetve a HBCs-ok – mint súlyossági kategória – szerinti halálozási arányszámokat vettük figyelembe. A 100%-tól való eltérés jelentőségét z-próbával teszteltük (38). Indirekt standardizálási eljárást alkalmaztunk a thrombolyticus terápiát kapók arányának értékelésekor is.

Az intézmények kategóriákba sorolásakor a tulajdonost vettük figyelembe. Így az „állami" kategória az országos intézeteket és állami tulajdonú szakkórházakat, szanatóriumokat, a „főváros" a fővárosi kórházakat, az „egyetem" az öt orvostudományi egyetemet, „megye" a megyei önkormányzati kórházakat, a „város" a városi önkormányzatok tulajdonában levő kórházakat, míg a „BM-HM-EH" kórházcsoport a belügyminisztériumi, honvédségi és egyházi tulajdonú kórházakat jelenti. Összességében 156 kórház adatait dolgoztuk fel. Az 1998-as évre vonatkozóan egy megyei kórház adatai technikai hiba miatt nem ke-

1. táblázat: Akut myocardialis infarctus miatt a magyarországi kórházakban akut ágyakon ellátott betegek főbb jellemzői, 1997 és 1998

HBCs kód	HBCs megnevezés	Esetszámok		Százalékos változás 1998-ra	Átlagos életkor (év)		Halálozási arányszám (%)	
		1997	1998§		1997	1998	1997	1998
121A	AMI cardiovascularis szövődménnyel, thrombolysis kezeléssel	644	806	125,2	62,5	62,7	18,8	22,5
121B	AMI cardiovascularis szövődménnyel, ideiglenes pacemakerbeültetéssel	143	193	135,0	70,5	69,1	60,1	60,6
121C	AMI cardiovascularis szövődménnyel, speciális kezelés nélkül	5952	6052	101,7	68,8	69,7	25,6	26,1
122A	AMI cardiovascularis szövődmény nélkül, thrombolysis kezeléssel	829	833	100,5	57,8	57,8	5,8	7,3
122B	AMI cardiovascularis szövődmény nélkül, ideiglenes pacemakerbeültetéssel	40	32	80,0	72,0	65,2	(67,5)	(59,4)
122C	AMI cardiovascularis szövődmény nélkül, speciális kezelés nélkül	7271	5995	82,5	64,1	64,3	16,9	17,7
121A-122C együtt		14879	13911	93,5	65,6	66,2	20,4	21,7**

§ Egy megyei kórház adatai nélkül; **A változás az előző évhez képest $p<0,01$ szinten szignifikáns

rültek elemzésre. Olyan fekvőbeteg-intézmények adatai, ahol ellátnak AMI-s betegeket, de a finanszírozás nem HBCs szerint történik, nem szerepelnek elemzésünkben.

A feldolgozott adatállományban a betegrekordok nem tartalmaztak olyan információt, amelynek segítségével a betegazonosítás elvégezhető lett volna, így elemzésünk a betegek személyiségi jogainak tiszteletben tartásával készülhetett el.

Eredmények

A két év alatt – a krónikus ellátást is beleértve – összességében 41 055 olyan rekordot találtunk, ahol a kórházi ellátás indokaként AMI került megjelölésre. Ez – figyelembevéve azt, hogy egy beteg egy kórházi ellátása során több osztályos ellátásban is részesülhet – összességében 32 237 beteget jelent. Akut ágyakon közülük 28 790 fő került ellátásra. Nem rendelkezett beazonosítható lakóhelyet adó irányítószámmal 576 fő (2%), közülük 420 esetben került feltüntetésre magyar állampolgárság. A külföldi állampolgárok száma két év alatt az összes eset 0,8%-át tette ki. A hajléktalanok feltételezhető aránya az ismeretlen lakóhelyű betegek 29,3%-a.

A két évet külön vizsgálva Magyarországon az akut ellátásban 1997-ben 14 879, 1998-ban 13 911 fekvőbeteg került valamelyik AMI HBCs-ba besorolásra. (1998-ban egy megyei kórház adatai nem álltak rendelkezésre. Ezen kórház adatai nélkül az 1997-es esetszám: 14 695) A kórházi ellátás során bekövetkezett halálozások aránya körükben 1997-ben országos szinten 20,4%, 1998-ban 21,7% volt, azaz minden ötödik AMI miatt kórházba került beteg ellátása, még a bentfekvés ideje alatt – halállal végződött. A változás egyik évről a másikra $p < 0,01$ szinten szignifikáns.

A Demográfiai Évkönyv halálozási statisztikáival összevetve, azt láthatjuk, hogy 1997-ben az akut myocardialis infarctus miatti halálozások száma 13 238 fő, 1998-ban 13 051 fő volt. A kórházban elhunytak ezen esetszám mintegy negyedét képezik.

A halálozási különbségek jellegzetesek az egyes AMI HBCs-ok között. Természetszerűleg alacsonyabbak a halálozási mutatók a szövődménymentes csoportokban. A legkedvezőbb mutatók a thrombolysisben részesültek körében találhatók *(1. táblázat)*. Az ellátó intézmények típusa szerint vizsgálva a halálozást megállapítható, hogy az AMI miatti kórházi halálozásban igen jelentősek a különbségek az egyes intézménycsoportok között *(2. táblázat)*.

Az ellátás értékelésére alkalmas indikátorok képzése érdekében – a nemzetközi gyakorlatnak és ajánlásnak megfelelően (17) – a további elemzésekből kizártuk azon betegeket, akiket más intézményből vettek át, illetve további ellátásra más intézménybe helyeztek át, így a feldolgozást az elsődleges és befejezett ellátást kapó betegekre szűkítettük.

A szűkített adatbázisban a betegek száma az eredetihez képest közel 90% *(3. táblázat)*. Az intézménycsoportok szerinti halálozási mutatókat az *1. ábrán* tüntettük fel. A nyers arányszámok az állami tulajdonú, a MÁV és a megyei kórházakban a legalacsonyabbak, míg az adott év

2. táblázat: AMI miatt* akut ágyon kezelt betegek számának, életkorának és az adott kórházi ellátás során bekövetkezett halálozásának alakulása intézménycsoportok szerint, Magyarország, 1997 és 1998

Intézmény csoport	AMI miatti felvételek száma (fő)		Esetszám változása 1998-ra (%)	Átlagos életkor (év)		Kórházi halálozás (%)	
	1997	1998		1997	1998	1997	1998
Állami	469	384	81,9	64,1	64,8	14,3	16,9
BM-HM-EH	327	346	105,8	66,8	65,8	17,4	19,7
Egyetem	1059	1002	94,6	67,2	67,7	24,0	21,2
Főváros	2757	2883	104,6	67,6	68,8	24,4	25,1
MÁV	325	274	84,3	67,3	67,3	17,5	15,3
Megye**	4427	3963	89,5	65,1	65,5	18,6	19,5
Város	5515	5059	91,7	64,8	65,2	20,0	22,6
Ország együtt	14879	13911	93,5	65,6	66,2	20,4	21,7

*HBCs: 121A-122C; **1998-ban egy megyei kórház adatai nem álltak rendelkezésünkre

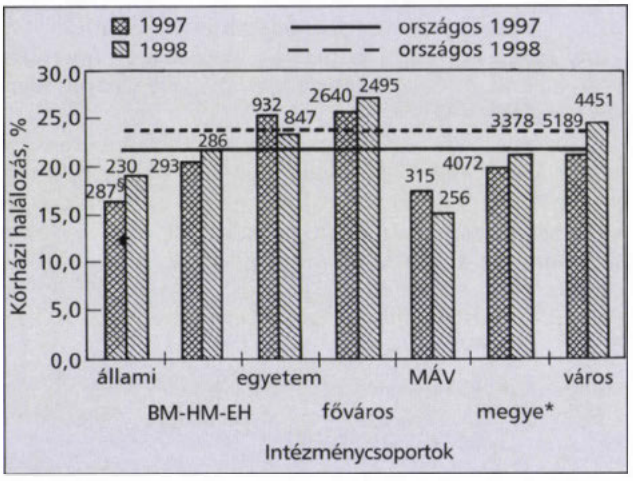
3. táblázat: AMI miatti akut kórházi ellátások főbb jellemzői elsődleges ellátásra felvett és más intézménybe át nem helyezett betegekre, Magyarország, 1997 és 1998

HBCs kód	Esetszám		Százalékos változás 1998-ra	Halálozási arány (%)		Átlagos életkor (év)		HBCs szerinti megoszlás (%)	
	1997	1998*		1997	1998	1997	1998	1997	1998
121A	612	678	110,8	19,9	24,8	62,8	63,0	4,5	5,7
121B	130	161	123,8	65,4	68,3	69,9	69,9	0,9	1,3
121C	5616	5247	93,4	26,6	28,3	69,1	70,0	40,9	43,9
122A	745	679	91,1	6,4	8,5	58,0	57,9	5,4	5,7
122B	31	30	96,8	87,1	60,0	70,4	64,3	0,2	0,3
122C	6594	5148	78,1	18,4	19,6	64,6	64,6	48,0	43,1
Együtt	13728	11943	87,0	21,8	23,9	66,1	66,5	100,0	100,0

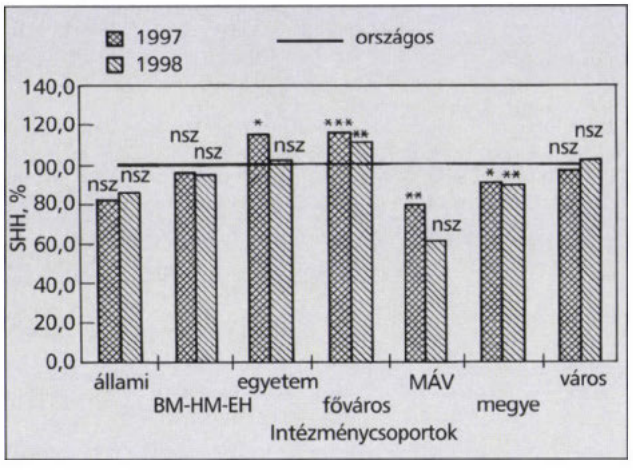
*Egy megyei kórház adatai nélkül

országos átlagánál mindkét évben kedvezőtlenebb a nyers halálozás a fővárosi intézményekben. A kockázati tényezők befolyásoló szerepének csökkentése érdekében indirekt standardizálást végeztünk a betegség súlyosságát jellemző HBCs csoportok szerint, az országos értékeket tekintve standard alapként. Megállapítható, hogy az országos szintnél mindkét évben lényegesen kedvezőtlenebb a helyzet a fővárosi kórházakban, és lényegesen kedvezőbb a megyei fekvőbeteg gyógyintézetekben *(2. ábra)*.

A betegek kor és nem szerinti jellemzői – a betegség súlyossága mellett – a halálozás tipikus kockázati tényezői. A két legnagyobb esetszámot adó AMI-s HBCs, a 121C és 122C csoportok kor és nem szerinti kórházi halálozási arányszámait elemezve megállapítható, hogy a két vizsgált év összesített adatai alapján a komplikáltabb eseteket magában foglaló 121C HBCs-ban a halálozás minden férfi és a legtöbb női korcsoportban kedvezőtlenebb a kevésbé súlyos eseteket jelentő 122C HBCs-hoz képest.



1. ábra: AMI miatt akut ágyakon ellátottak körében a kórházi ellátás idején bekövetkezett halálozás (%) intézménycsoportonként elsődleges ellátásra felvett és nem áthelyezett betegekre, Magyarország, 1997 és 1998
§: esetszám;
* 1998-ban egy megyei kórház adatai nem álltak rendelkezésre

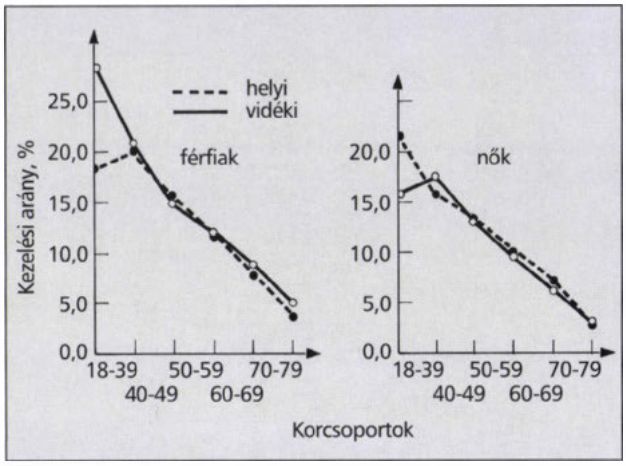


2. ábra: AMI miatt akut ágyon ellátottak a betegség súlyosságára standardizált kórházi halálozási hányadosa (SKHH%) intézménycsoportonként elsődleges ellátásra felvett és nem áthelyezett betegekre, Magyarország, 1997 és 1998
nsz: nem szign; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$

Intézményi szinten vizsgáltuk a 121C és a 122C HBCs-okban az országos szinttől való eltérés mértékét az életkorra és nemre történő indirekt standardizálás módszerét alkalmazva. Kiemeltük azon kórházakat, amelyekben legalább az egyik HBCs-ban a két év együttes esetszáma legalább 50 fő volt, és a standardizált halálozási hányados szignifikáns eltérést mutatott az adott HBCs esetében ($p < 0,05$). A kiemeltek között van olyan városi kórház, ahol a 122C csoportban a kórházban bekövetkező halálozás szintje az országos háromszorosa, ugyanakkor a szövődményes esetek halálozása az országosnál lényegesen kedvezőbb. Az érintett 24 intézményből egy olyat találtunk, ahol mindkét HBCs esetében a halálozás lényegesen kedvezőbb az országosnál és ugyancsak egy olyat, ahol mindkét csoportban a halálozás az országosnál szignifikáns mértékben kedvezőtlenebb. Hat intézményben az egyik HBCs-ba sorolt betegek kórházi halálozása az országosnál lényegesen rosszabb, a másikban lényegesen jobb.

A kórházi halálozást értékeltük a betegek lakóhelye szerint is. Országos szinten a vidéki lakosok körében az AMI miatti nyers kórházi halálozás a helyi lakosok körében mért mutatóktól sem összességében, sem a legnagyobb esetszámot adó HBCs-okban nem tér el szignifikáns mértékben (helyiek: 1997-ben 21,6%, 1998-ban 22,7%; vidékiek: 1997-ben 19,2%, 1998-ban 20,8%). A halálozási elemzésekben a beteg lakóhelyét ennek alapján nem tekintettük rizikófaktornak.

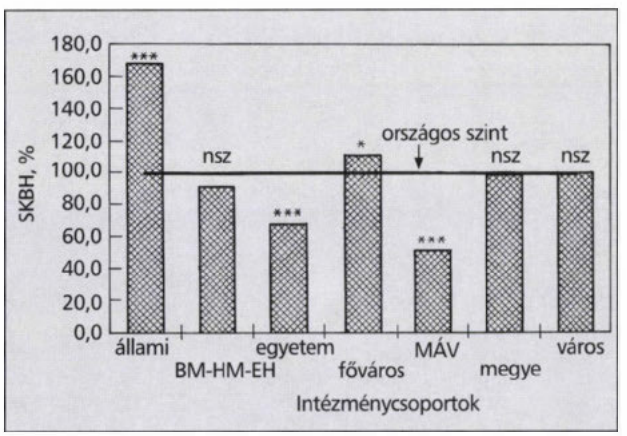
Az adatok lehetővé teszik a thrombolyticus kezelés alkalmazása – mint folyamatindikátor – meghatározását. A hat AMI-s HBCs közül kettő utal arra, ha a kórházi ellátás során thrombolyticus kezelésben részesült a beteg. Az elsődleges és befejezett ellátásban részesült betegek adatai szerint országos szinten a thrombolyticus kezelésben részesültek aránya 1997-ben a 121A és 122A csoportok esetszámai alapján 9,9%, míg 1998-ban valamivel magasabb, 11,4% volt *(3. táblázat)*. A kezelésben részesültek aránya az életkorral csökken *(3. ábra)*. Nem találtunk lényeges eltérést a kezeléshez való hozzáférésben a helyi és vidéki lakosok között. Férfiak körében a terápiában részesültek aránya a legfiatalabb korcsoport kivételével magasabb a nők azonos korcsoportjaihoz képest *(3. ábra)*, de ez valószínűleg nem jelenti a férfiak megkülönböztetett ellátását (14).



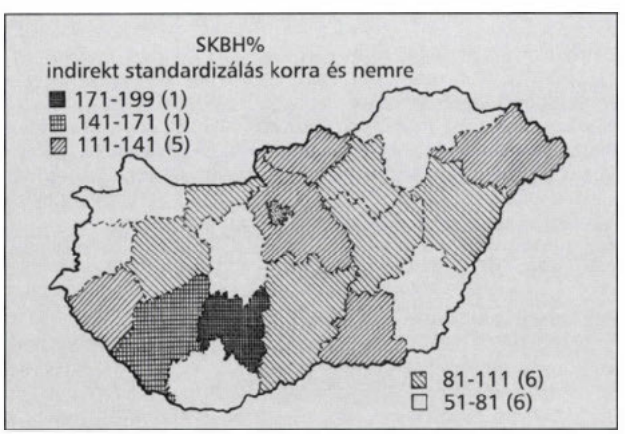
3. ábra: Akut ágyakon ellátott AMI-s betegek thrombolyticus kezelési aránya kor, nem és lakóhely szerint az elsődleges ellátásra felvett és nem áthelyezett betegekre, Magyarország, 1997 és 1998 együtt

A thrombolyticus kezelés alkalmazásának elemzésekor indirekt standardizálással életkorra és nemre történő kiegyenlítést végeztünk. Az állami intézményekben és a megyei kórházakban a két év alatt a kezelésben részesültek aránya szignifikánsan magasabb volt az országos szintnél (168%, illetve 111%), míg a MÁV kórházakban (52%) és az egyetemeken (68%) lényegesen alacsonyabb *(4. ábra)*. Megyénként jelentősek a különbségek a kezelés alkalmazási fokában *(5. ábra)*, a különbség négyszeres a szélső értékek között (51–199%).

Az elemzést finomítottuk földrajzi egységeken belüli vizsgálatokkal, ugyancsak a kor és nem szerinti indirekt standardizálási eljárás alkalmazásával. Azon 96 intézmény adatait vettük figyelembe, ahol a két év során legalább 50 olyan AMI-s beteget láttak el, akik elsődleges és befejezett ellátásban részesültek. Az egyes megyéken belül a kórházak thrombolyticus terápiára vonatkozó kezelési gyakorlata igen változatos képet mutat. Egy megyénkben a hét elemzett intézmény mindegyike az országos átlag alatti mértékben alkalmazza a thrombolyticus terápiát, négyükben az eltérés szignifikáns. Egyik városunkban egy kórház egyetlen thrombolyticus kezelést sem jelentett le, míg az ugyanott levő másikban a kezelés aránya az országos átlagot jóval meghaladja. Az országos átlaghoz viszonyított sorrend alapján az alsó 10%-ban a terjedelem 0–16,9% (6 intézményben 0%), a felső 10%-ban a terjedelem 203–306%. A fővárosban elemzett 21 intézményben a beavatkozás előfordulása az országos szinthez képest 12–257% között van.



4. ábra: AMI-s betegekben a thrombolyticus terápia alkalmazására vonatkozó standardizált kórházi beavatkozási hányados (SKBH%) intézménycsoportonként a 40–79 éves, elsődleges ellátásra felvett és át nem helyezett betegekre. Magyarország, 1997 és 1998 együtt
nsz: nem szign; *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001



5. ábra: A thrombolyticus terápia alkalmazásának különbsége az AMI-s betegekben megyénként a standardizált kórházi beavatkozási hányados (SKBH%) alapján, Magyarország, 1997 és 1998 együtt

Megbeszélés

Több nemzetközi program számol be arról, hogy az ellátás értékelésében alkalmazott indikátorok értékeinek visszajelzése pozitív ösztönzést ad az ellátás minőségének fejlesztésére (6, 10, 23, 35). Ehhez azonban olyan indikátorokra van szükség, amelyek jelzik az ellátás gyenge minőségét, amit a felderítés után korrigálni lehet. Az elvárás teljesítését tesztelési eljárásban vizsgálni kell. Az eljárás viszonylag költséges és hosszú folyamat (3, 9, 12–14, 18, 21, 25), ezért érdemes a nemzetközi gyakorlatban már alkalmazott, validitási vizsgálaton átesett indikátorok alkalmazhatóságát elemezni.

Az akut myocardialis infarctuson átesett betegek akut kórházi ellátására vonatkozóan az eredmény- és folyamatindikátorok alkalmazása széles körben elterjedt. Vita elsősorban a kiegyenlítési módszereken van, mivel a mutatók értékét befolyásoló rizikófaktorok köre széles. Az APR-DRG (All Patient Refined DRG) osztályozási rendszer jó előrejelzést ad a kimenetre (34) és ez tovább finomítható a kor és nem figyelembevétele esetén. A hazai HBCs-rendszer kifejlesztésekor az alapot részben az All Patient DRG-rendszer képezte, így az elvét, logikáját tekintve hasonló az APR-DRG rendszerhez. Megfelelő adatszolgáltatás esetén tehát a betegek HBCs-ba történő sorolása elég jó információt adhat az adott betegség súlyosságáról halálozási vizsgálatoknál (11).

A teljesítményelvű finanszírozási rendszert szolgáló adatszolgáltatás minőségének problémái nem magyar sajátosságként jelennek meg, a probléma nemzetközi viszonylatban is ismert (5, 13). Hazai vizsgálatok szerint az adatok torzulása elsősorban a kísérő betegségekre, szövődményekre, dátumadatokra vonatkozik (28). Nem ismert az átvételre és áthelyezésre vonatkozó információk megbízhatósága a reprezentatív felmérések alapján. Jelen elemzés szerint az AMI besorolású betegek száma két év viszonylatában nem változott lényegesen (ez intézményi szinten is általában igaz), a különböző számított arányok (halálozás, thrombolyticus kezelés) stabil képet mutatnak, illetve a nemzetközi szakirodalomban közölt adatok ismeretében elfogadható értékűek. Ezen eredmények és a GYÓGYINFOK adatbázis korábbi ismert elemzései alapján (4, 20), úgy véljük, hogy a feldolgozásunkhoz használt alapadatok alkalmasak az AMI miatti ellátás értékeléséhez, indikátorok képzésére.

Az adatbázisban az akut myocardialis infarctuson átesettek kezelésének kimeneti értékeként a kórházban bekövetkezett halálozást vizsgáltuk nyers mutatóként, kiegyenlítve homogén betegségcsoport-összetételre és egyes kiemelt csoportokban kiegyenlítve korra és nemre.

Országos szinten egyik évről a másikra a halálozási mutatók romlottak, országosan és a legnagyobb esetszámot képező 122C csoportban szignifikáns mértékben. Az Egyesült Államokban az AMI-s betegek 30 napon belüli halálozása 14–20% közötti (23, 37), a Medicare biztosító kórházaiban az ellátási idő alatti halálozás 14–15% (23). A hazai mutatók ennél lényegesen rosszabbak, a két elemzett évben az elsődleges ellátásra felvett és más intézménybe át nem helyezett betegek esetében ez 20,4%, illetve 21,7%.

Jelentős különbségek figyelhetők meg a kórházban bekövetkezett halálozás mértékében a HBCs szerinti kiegyenlítés után *(2. ábra)*. A 121C és 122C csoportban a

nem és kor szerinti indirekt standardizálási eljárás után az országos átlagtól jelentős eltérést mutató intézmények köre igen változatos és nem mutatnak homogén képet a két HBCs összevetésében. Mindezek alapján megállapítható, hogy a kimeneti mutatók szerint az egyes intézménycsoportokon belül is vannak „kiváló" vagy „gyenge" gyógyintézetek.

A kimeneti mutatók vizsgálatakor a korrekt elemzésekhez szükséges esetszám nagy és sokszor nem áll rendelkezésre (22), ezért különös hangsúlyt kaphat a folyamatok megfelelőségének vizsgálata.

A thrombolyticus terápia alkalmazása az AMI-n átesett betegek körében tudományosan igazoltan javítja a túlélést. A kezelés azonban bizonyos feltételekhez kötött: alkalmazása indikált, ha az S-T-eleváció ≥ 1 mm két szomszédos elvezetésben vagy a bal Tawara-szár-blokkban és ha a mellkasi fájdalom időtartama ≤12 óra. A kontraindikációk köre széles: haemorrhagiás retinopathia, akut belső vérzés, cardiopulmonalis újraélesztés, aortaaneurysma gyanúja, a megelőző két hétben trauma, lényeges sebészeti beavatkozás a megelőző két hétben, cerebrovascularis történés, fejsérülés vagy intracranialis daganat a kórtörténetben, felvételkori szisztolés vérnyomás ≥ 200 vagy diasztolés vérnyomás ≥ 120 Hgmm (26). A számos indikációs, illetve kontraindikációs információ a HBCs adatbázisban nem áll rendelkezésre. *Meehan* Connecticut államban végzett, 1996-ban közölt próbavizsgálata alapján (26) a kórházi ellátásban részesült AMI-s betegek 22,5%-a felelt meg a thrombolyticus terápia alkalmazási kritériumainak és ezen betegek 71,2%-a jutott hozzá az ellátáshoz, ami az összes betegre vetítve 16%-ot jelent. Ugyanakkor a terápiát a betegek 29,4%-a kapta meg, tehát kontraindikált esetek is részesültek a kezelésben. Hazai adataink alapján a thrombolyticus kezelést az AMI-s betegek 9,9%-a kapta meg 1997-ben és 11,4%-a 1998-ban *(3. táblázat)*. Mindkét érték messze alatta marad *Meehan* korábbi években végzett vizsgálati eredményeinek.

Intézménycsoportonként kor és nem szerinti indirekt standardizálással jelentősek a különbségek a thrombolyticus terápia alkalmazásában *(4. ábra)* és – a halálozási mutatók értékeihez hasonlóan – az országostól lényegesen eltérő kezelési gyakoriságot adó intézmények mind intézménycsoportokon, mind földrajzi egységeken belül is nagy változékonyságot mutatnak. A különbségek oka lehet az eltérő ismeret és gyakorlati alkalmazásának mértéke, azaz a bizonyítottan előnyös terápiás eljárásokat nem alkalmazzák megfelelő mértékben (29), de a rosszabb minőségű ellátás mögött strukturális hiányosságok (például nővéri ellátottság, intenzív osztály felszereltsége) is lehetnek (9).

Az elemzett indikátorok elsősorban benchmarking célokat szolgálhatnak (benchmarking: az adott terület legjobb adatait produkáló módszerek megismerése és bevezetése a saját tevékenységbe), hiszen a halálozási vizsgálatoknál a beteg rizikófaktorai, a thrombolyticus terápia alkalmazásánál az indikációs kör nagy változékonyságot mutathat, amelyek nem minden esetben küszöbölhetőek ki kiegyenlítő módszerekkel (6, 15, 35). Rizikóra történő kiegyenlítés után a legjobb 10%-hoz tartozó értékek képezhetik a célértéket a többi intézmény számára a minőségfejlesztéshez, míg a legrosszabb 10% esetében akár a tevékenység finanszírozása is megkérdőjelezhetővé válhat (15).

Következtetések

A hazai GYÓGYINFOK adatbázist nemzeti kincsként lehet tekinteni, hiszen évente valamennyi osztályos fekvőbeteg esetről számos információt gyűjt és tart nyilván. Az adatbázis, bár finanszírozási céllal gyűjt adatokat, alkalmas lehet az ellátás minőségének értékelésében alkalmas indikátorok képzésére, elsősorban benchmarking célokat szolgálva.

A benchmarking lehetőségét az intézmények számára, oly módon lenne célszerű megteremteni, hogy az arra alkalmas indikátorokat folyamatosan nyomon tudják követni, beleértve a nemzeti szintet és saját helyzetüket a többi intézmény között. Az AMI-ellátás jellemzésére értékelt indikátorok: a kórházi halálozás és a thrombolyticus terápia alkalmazása rámutatnak arra, hogy a hazai ellátási gyakorlat igen változatos, amelynek hátterében feltételezhetően komoly minőségi problémák húzódnak meg. Az indikátorok széles körű megismertetése az ellátókkal jó indíttatást jelenthet a tevékenység áttekintésére, a folyamatok leírására és racionalizálására.

A nemzeti minőségügyi rendszer elemei között javasoljuk az adatok validitását támogató standardok alkalmazását, a nemzeti adatbázisra támaszkodó, az ellátás értékelésében alkalmazható indikátorok szerepeltetését és olyan auditálási eljárás bevezetését, amely az indikátorok értékei szerinti legrosszabb és legjobb 10%-ot produkáló intézmények tevékenységét vizsgálja felül.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki a GYÓGYINFOK munkatársainak, akik az adatbázis rendelkezésre bocsátásával lehetővé tették ezen dolgozat megírását.

Az elemzés az Egészségügyi Minisztérium anyagi támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Anonymus:* Assessing Hospital Performance. *www.qmas.org/tools/guide-assessing/default.htm* – 2. *Anonymus:* Improving care for acute myocardial infarction: experience from the Cooperative Cardiovascular Project. The Cooperative Cardiovascular Projects Best Practies Working Group. Jt. Comm. J. Qual. Improv., 1998, *24*, 480–490. – 3. *Belicza É.:* Minőségi indikátorok az egészségügyi ellátásban. LAM, 1999, *9*, 60–66. – 4. *Belicza É., Boján, F.:* Minőségi indikátorok a fekvőbeteg ellátásban. A halálozási arányszámok értékelése néhány betegségcsoportban. LAM, 1995, *5*, 360–367. – 5. *Belicza É., Kullmann L., Boján F.:* A teljesítményelvű finanszírozás hatása a kórházi adatszolgáltatás minőségére. LAM, 1996, *6*, 252–260. – 6. *Burstin, H. R., Conn, A., Setnik, G. és mtsai:* Benchmarking and Quality Improvement: The Harvard Emergency Department Quality Study. Am. J. Med., 1999, *107*, 437–449. – 7. *Chen, J., Radford, M. J., Wang, Y. és mtsai:* Performance of the '100 top hospitals': what does the report card report? Health Affairs, 1999, *18*, 53–68. – 8. Clinical Indicators in Summary. Health Care Evaluation Program. An overview of medical clinical indicators, ACHS: The Australian Council on Health Care Standards, Melbourne. 1997. – 9. *Daley, J., Forbes, M. G., Young, G. J. és mtsai:* Validating risk-adjusted surgical outcomes: site visit assessment of process and structure. National VA Surgical Risk Study. J. Am. Coll. Surg., 1997, *185*, 341–351. – 10. *Gilutz, H., Battler, A., Rabinowitz, I. és mtsai:* The „Door-to-Needle Blitz" in acute myocardial infarction: The impact of a CQI Project. Jt. Comm. J. Qual. Improv., 1998, *24*, 323–333. – 11. HBCs 4.0. Besorolási szabályok a homogén betegségcsoportok képzéséhez. Verzió 4.0. Egészségügyi Minisztérium GYÓGYINFOK, 1999. – 12. *Hofer, T. P., Bernstein, S. J., Hayward, R. A. és mtsa:* Validating quality indicators for hospital care. Jt. Comm. J. Qual. Improv., 1997, *23*, 455–467. – 13. *Iezzoni, L. I.:* Assessing quality using administrative data. Ann. Intern. Med., 1997, *127*, 666–674. – 14. *Iezzoni, L. I.:* Differences in procedure use, in-hospital mortality

and illness severity by gender for acute myocardial infarction patients: are answers affected by data source and severity measure? Medical Care, 1997, *35*, 158–171. – 15. *Iezzoni, L. I.:* The risks of risk adjustment. JAMA, 1997, *278*, 1600–1607. – 16. *Jarman, B., Gault, S., Alves, B. és mtsai:* Explaining differences in English hospital death rates using routinely collected data. BMJ, 1999, *318*, 1515–1520. – 17. *Johantgen, M., Elixhauser, A., Ball, J. K. és mtsai:* Quality indicators using hospital discharge data: state and national applications. Jt. Comm. J. Qual. Improv., 1998, *24*, 88–105. – 18. *Khuri, S. F., Daley, L., Henderson, W. és mtsai:* The first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. National VA Surgical Quality Improvement Program. Ann. Surg., 1998, *228*, 491–507. – 19. *Krumholz, H. M., Chen, J., Wang, Y. és mtsai:* Comparing AMI Mortality among hospitals in patients 65 years of age and older: evaluating methods of risk adjustment. Circulation, 1999, *99*, 2986–2992. – 20. *Kullmann L., Belicza É., László G.:* Az alsó végtag amputáció kétéves eredményei Magyarországon, országos adatbázis alapján. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2327–2332. – 21. *Lied, T. R., Kazandjian, V. A., Hohman, S. F.:* Impact of risk adjusted clinical outcomes methodology – quality measures on hospital mortality data: a statistical and case study approach. Am. J. Med. Qual., 1999, *14*, 255–261. – 22. *Mant, J., Hicks, N.:* Detecting differences in quality of care: the sensitivity of measures of process and outcome in treating acute myocardial infarction. BMJ, 1995, *311*, 793–796. – 23. *Marciniak, Th., Ellerbeck, E. F., Radford, M. J. és mtsai:* Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. JAMA, 1998, *279*, 1351–1357. – 24. *McKee, M.:* Indicators of clinical performance. BMJ, 1997, *315*, 142. – 25. *McLaws, M. L., Murphy, C., Keogh, G.:* The validity of surgical wound infection as a clinical indicator in Australia. Aust. N. Z. J. Surg., 1997, *67*, 675–678. – 26. *Meehan, Th. P., Radford, M. J., Vaccarino, V. L. és mtsai:* A collaborative project in Connecticut to improve the care of patients with acute myocardial infarction. Jt. Comm. J. Qual. Improv., 1996, *22*, 751–761. – 27. *Montalto, M., Portelli, R., Collopy, B.:* Measuring the quality of hospital in the home care: a clinical indicator approach. Int. J. Qual. Health Care, 1999, *11*, 413–418. – 28. *Nagy J., Kiss M.:* Összefoglaló jelentés a „Kórházi teljesítményelszámolási adatok ellenőrzése" projekt eredményéről. NM GYÓGYINFOK, 1997. (kézirat) – 29. *O'Conor, G. T., Quinton, H. B., Traven, N. D. és mtsai:* Geographic variation in the treatment of acute myocardial infarction: the Cooperative Cardiovascular Project. JAMA, 1999, *281*, 627–633. – 30. *Orchard, C.:* Comparing healthcare outcomes. BMJ, 1994, *308*, 1493–1496. – 31. ORYX indicators. www.jcaho.org. – 32. *Petersen, L. A., Wright, S., Normand, S. L. és mtsa:* Positive predictive value of the diagnosis of acute myocardial infarction in an administrative database. J. Gen. Int. Med., 1999, *14*, 555–558. – 33. *Portelli, R., Williams, J., Collopy, B.:* Using clinical indicators to change clinical practice. J. Qual Clin. Pract., 1997, *17*, 195–202. – 34. *Romano, P. S., Chan, B. K.:* Risk-adjusting acute myocardial infarction mortality: are APR-DRGs the right tool? Hlth. Serv. Res., 2000, *34*, 1469–1489. – 35. *Rosenstein, A. H., Swedlow, A., Simons, T.:* Benchmarking outcomes for diagnosis and AMI: a multidisciplinary hospital performance improvement project. Best Practices & Benchmarking in Healthcare, 1997, *2*, 71–81. – 36. *Soumerai, S. B., McLaughlin, T. J., Gurwitz, J. H. és mtsai:* Timeliness and quality of care for elderly patients with acute myocardial infarction under health maintenance organization vs fee-for-service insurance. Arch. Int. Med., 1999, *159*, 2013–2020. – 37. *Thiemann, D. R., Coresh, J., Oeetgen, W. J. és mtsa:* The association between hospital volume and survival after myocardial infarction in elderly patients. N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1640–1648. – 38. *Vargáné Hajdu, P., Boján F.:* Demográfiai és epidemiológiai módszerek a népegészségügyben. Literatúra Medica Kiadó, Budapest, 1996.

(Belicza Éva dr., *Budapest*, Pf. 610. 1539)

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

Telefon: 06-20-9349-449

Kékes Ede: **EKG enciklopédia**

A szerző korábbi EKG-atlasza jelentős sikert aratott a szakemberek körében. A most elkészült enciklopédia a korábbi műnél bővebb terjedelmű, a mindennapos gyakorlatra épül, és a ma Magyarországon vezető kórképek kapnak benne kiemelt helyet. A jól rendszerezett könyvben a szerző különböző EKG-képsorokat elemez, a diagnózis és differenciáldiagnózis mellett kitér az alapbetegségre, a klinikai képre, a lehetséges tünetekre, a terápiás elvekre, sőt tesztkérdésekkel ellenőrzi az olvasó tudását is. A magyar orvosi szakirodalomból eddig még hiányzó Holtermonitorozásra részletesebben kitér a szerző.

Ajánljuk a könyvet kardiológusoknak, belgyógyászoknak, háziorvosoknak, medikusoknak és természetesen minden lapozgató orvosnak.

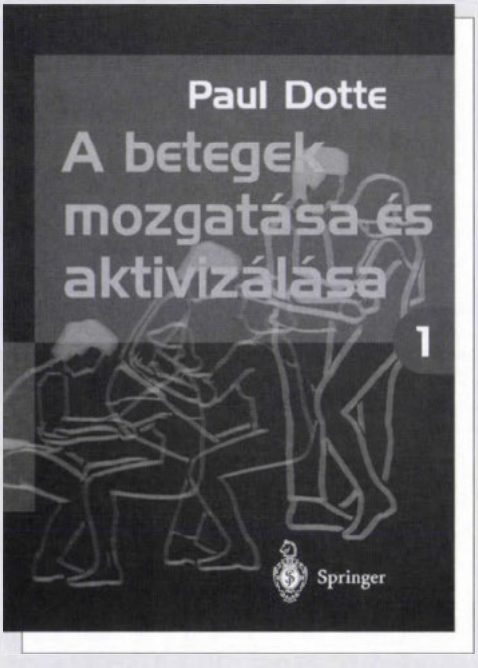
Terjedelem: 612 oldal
Ár: **3900 Ft**

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

Springer

KÖNYVAJÁNLAT

Springer
TUDOMÁNYOS KIADÓ



Ár: 3200 Ft
Terjedelem: 168 oldal

Paul Dotte:

A betegek mozgatása és aktivizálása

I. kötet

A világ egyik legdinamikusabban terjedő betegmozgatási módszerét bemutató, magyar nyelven most először megjelenő kötet bizonyára népszerű lesz a hazai olvasók körében is, mert a testmechanika alapelveinek ismereteire támaszkodva, új alapokra helyezi a betegek mozgatását.
A Paul Dotte által kidolgozott módszer kezdetben az ápolószemélyzetet érő megerőltetés következtében fellépő gerincfájdalmak megelőzésére, a helyes testtartás kialakítására irányult, de később hasznosnak bizonyult a vázizom-rendszer zavarainak leküzdésében is. Hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy ez a módszer az ápolás minőségét is mélyen érinti, és jelentős mértékben hozzájárul a betegek lokomotoros függetlenségéhez.
Ez a módszer magában hordozza a beteggel való teljesebb kommunikáció lehetőségét is, így oktatása nemcsak az ápolók ügye az ápolókért, ennél sokkal tágabb perspektívát nyújt, nevezetesen a beteg önmegvalósításának lehetőségét, sőt a gyógyuláshoz vezető utat is.
A gazdagon illusztrált műben a szerző az egyes gyakorlatokat csoportosítva, a mozdulatokat rajzokkal megjelenítve mutatja be, ezzel is segítve a módszer könnyebb elsajátítását.
A módszer fő szakmai erényei közé tartozik,hogy egyszerű, kézenfekvő technikákat sorakoztat fel, amelyek tudományos megalapozottsággal, egymásra épülve alkotnak egysége módszert. A gyakorlatok technikai kivitelezése nem személytelen; következetesen figyelembe veszi a beteg meglévő, illetőleg fejleszthető képességeit, készségeit, és a feladatok végrehajtásában igényli a beteg aktív részvételét. A gyakorlatok felépítésében az ápoló gerincének védelme, azaz a gerincet veszélyeztető rizikófaktorok kivédése egyenrangú szere-pet kap, így a beteg mozgatása a technika elsajátítása révén többé nem nehéz fizikai megterheléssel járó feladat.
A könyv elsősorban a betegek ellátásában részt vevő ápolóknak nyújt segítséget, de hasznos valamennyi, a betegekkel kapcsolatba kerülő személy, így az orvos, a gyógytornász, a körzeti nővér, a mentőápoló, a beteghordó, sőt a laikus családtag számára is.

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

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Paul Dotte:* **A betegek mozgatása és aktivizálása I.** című könyvet

..... példányban, 3200 Ft/példány áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

A humán mikrokeringés *in vivo* vizsgálati lehetőségei

Boros Mihály dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Sebészeti Műtéttani Intézet (igazgató: Boros Mihály dr.)

A szöveti ischaemia felismerése, a helyes terápiás stratégia kialakítása és a kezelés hatásosságának megállapítása szempontjából is fontos. A mikrokeringési elégtelenség kimutatásának előfeltétele a perfúzió objektív megítélése. A microvascularis perfúzió statikus és dinamikus, közvetlen és közvetett módszerekkel vizsgálható. A tanulmány célja egy új, dinamikus képalkotó eljárás rövid bemutatása, ami lehetővé teszi a humán mikrokeringés közvetlen megfigyelését és a perfúzióval összefüggő paraméterek objektív meghatározását. Az ortogonális polarizációs spektrális képalkotás visszavert fényt alkalmaz fluoreszcens festékek nélkül. A szerző irodalmi adatok alapján áttekinti a módszer előzményeit, elvi alapját és a lehetséges indikációs területeket.

Kulcsszavak: ischaemia, funkcionális kapillárissűrűség, emberi mikrokeringés, ortogonális polarizációs spektrum, képalkotás

Methods for *in vivo* investigation of human microcirculation. Microcirculatory disorders play a major role in the development of organ failure in a variety of conditions. Perfusion changes may be visualized by static and dynamic methods, with direct and indirects techniques. Orthogonal polarization spectral imaging is a novel method of imaging the human microcirculation. The technique employs reflected light without fluorescent dyes and allows clinical assessment of the dynamic of the microvascular network of internal solid organs. Principles of the technique and indications of use are briefly discussed.

Key words: ischemia, functional capillary density, human microcirculation, ortogonal spectral polarization imaging

A szervezet mikroerei számos feladatot látnak el élettani és kóros körülmények között is: oxigént, tápanyagokat, anyagcsere-végtermékeket, hőt, mediátorokat és hormonokat szállítanak, szekrécióban és abszorpcióban vesznek részt, növekednek és újraképződnek. E funkciók monitorozása több szempontból is az orvostudományi kutatások előterében áll, de a klinikai gyakorlat szemszögéből a mikrokeringési zavarok legfontosabb csoportját valószínűleg az ischaemiás folyamatok alkotják. Definíció szerint ischaemiáról beszélünk a szöveti beáramlási és/vagy kiáramlási viszonyok anatómiai és/vagy funkcionális okok következtében létrejött akadályoztatásakor, ami a sejtek anyagcsere-végtermékeinek csökkent eltávolításához és a tápanyagok – köztük az oxigén – hiányához vezet, a kereslet–kínálat–felhasználás közötti egyensúly felborulása miatt. Az ischaemia kezelésének eredményessége a megalapozott, oki terápián kívül főleg a specifikus diagnosztikán múlik, de a kültakaró alatt fekvő területek ischaemiájának felismerése, a mikrokeringési változások dinamikájának megfigyelése és objektív kiértékelése sokáig megoldhatatlan feladatnak tűnt. A szöveti véráramlás (Q) a perfúzió „Ohm-törvénye" alapján megegyezik a helyi nyomásgradiens (Δp) és az érellenállás (R) hányadosával (R értékét főképp az ér keresztmetszete, a vér viszkozitása és az érhossz határozza meg); és e paraméterek közvetlen meghatározása, hagyományos mérőmódszerekkel, klinikai körülmények között gyakorlatilag ma is lehetetlen. A helyzet azonban másképpen alakul, ha a szöveti perfúzióval szorosan összefüggő mikrokeringési paraméterek, mint például a funkcionális kapillárissűrűség (Functional Capillary Density – FCD), meghatározására törekszünk. Az FCD – definíció szerint – a vörösvértestek által perfundált kapillárisok hosszának és a vizsgált terület nagyságának hányadosával (cm/cm^2) jellemezhető. Az FCD nagyságában jelentős regionális eltérések lehetnek, értéke növekedhet és csökkenhet élettani és kóros körülmények között is, de mivel a képletben szereplő tört számlálójába csakis az áramló vörösvértesteket tartalmazó kapillárisok kerülhetnek, az FCD a szöveti perfúzió „közvetlen" mérőszámát jelenti.

Az akut ischaemiás-hypoxiás károsodások és az FCD csökkenése közötti lineáris kapcsolatot már számos *in vivo* vizsgálat igazolta. Az FCD csökkenése leggyakrabban a csökkenő beáramlási nyomás, a Starling-erők közötti egyensúly felborulása, leukocyta-endothelsejt interakciók, intravascularis koaguláció vagy véralvadási zavarok következménye lehet. Általánosságban kijelenthető, hogy minden antiadhezív, antioxidáns vagy endothelsejteket célzó kezelés végső célja a szöveti FCD értékének növelése, vagyis a szöveti perfúzió javítása (9).

Az FCD krónikus csökkenésének különösen a hypertonia patogenezisében van jelentősége. A rarefactiónak nevezett folyamat kezdetén a mikroerek száma nem változik, de az FCD csökken. A következő stádiumban azonban jelentősen csökken az arteriolák és/vagy a kapillárisok anatómiai denzitása is (4).

A mikrokeringési elégtelenség kimutatása, a keringési elégtelenség mértékének megítélése, a terápiás stratégia

Rövidítések: Q = véráramlás; Δp = nyomásgrádiens; R = érellenállás; FCD = Functional Capillary Density – funkcionális kapillárissűrűség; pHi = intramucosalis pH; pCO_2 = szén-dioxid parciális nyomása; IVM = intravitális videomikroszkópia; CCD = charge-coupled device; OPS = ortogonális polarizációs spektrális technika; FITC-dextrán = fluoreszcein-izotiocianát-dextrán

kialakítása és a kezelés hatásosságának megállapítása szempontjából is fontos. A klinikus számos indirekt módszer segítségével következtethet a szöveti FCD-re, de ezek legtöbbje vagy invazív, vagy aspecifikus, vagy nem eléggé szenzitív vagy mindezek együttvéve. A közvetett módszerek közül egyszerűsége miatt kiemelkedik a szöveti pH (pHi) indirekt tonometriával történő – *Boda és munkatársai* úttörő vizsgálatain alapuló – meghatározása (2). Az indirekt tonometria elve azon a tényen alapszik, hogy az energiatermelő folyamatokhoz szükséges oxigén hiánya és a képződött metabolitok – köztük a CO_2 – csökkent eltávolítása, protonok intracelluláris felgyülemléséhez és a szöveti pH eséséhez vezet. Egy üreges szervbe vezetett, CO_2 számára szabadon átjárható ballonban levő folyadék parciális CO_2-nyomása (pCO_2), megfelelő ekvilibrációs idő elteltével, meg fog egyezni a szöveti pCO_2-vel. Mivel az artériás vér HCO_3-értéke egy adott pillanatban azonosnak tekinthető a kapillárisokban levő vér HCO_3-értékével, az artériás HCO_3- és a ballonban levő folyadék (általában fiziológiás sóoldat) pCO_2-értékének ismeretében a pHi meghatározható. Összehasonlító vizsgálatok alapján az indirekt tonometria a pHi – és ebből következően a helyi szöveti oxigenizáció – adekvát mérőmódszerének tekinthető.

Az FCD meghatározásának direkt módszerei közé mikroszkópos megfigyelések és analízisek tartoznak.

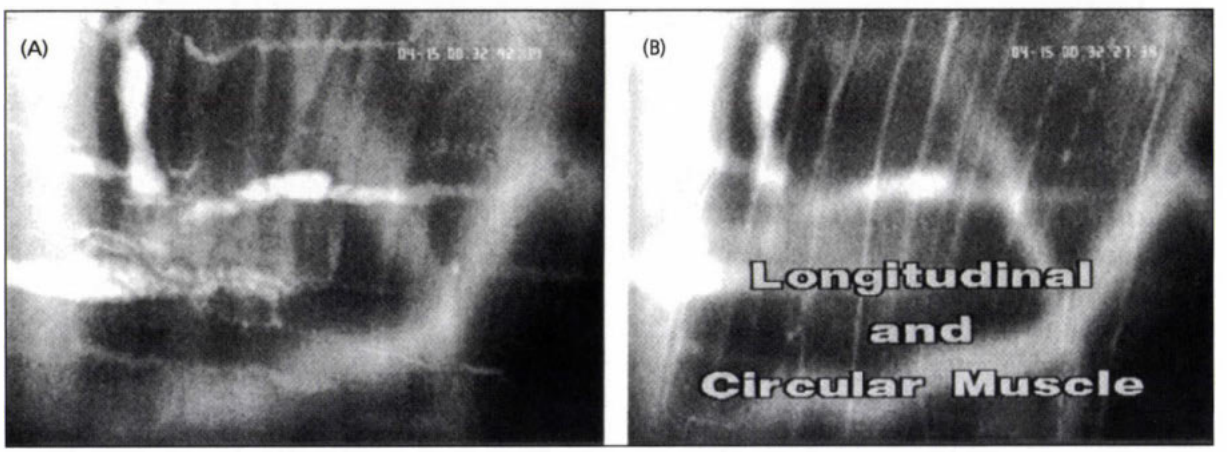
Bár a mikroerek *in situ*, anatómiai vizsgálatára a múltban számos statikus módszert dolgoztak ki – így például India ink (tus), szilikon, „corrosion-casting", vagy az ún. Spalteholz-technikával áttetszővé tett szövetek kapillárisainak megfigyelését – de ezek egyike sem alkalmas intravascularis folyamatok észlelésére. A dinamikus intravitális megfigyelés, vagyis szövetek mélyében zajló keringési jelenségek *in vivo* vizsgálata sem új törekvés, a módszer tulajdonképpen egyidős a mikroszkóp történetével. Az 1800-as években már sporadikus próbálkozások történtek a mikrokeringés megfigyelésére – 1833-ban *Kiernan* meglepően pontos adatokat közölt a máj mikrocirkulációjáról (5) – de ezek a vizsgálatok csak pillanatszerű, kvázistatikus megfigyelésekre korlátozódhattak. A legfontosabb problémát az expozíció által kiváltott szöveti reakció jelentette: a megvilágításnak elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy a kapott kép értékelhető legyen, miközben a vizsgált szerv nem sérülhet a sebészeti feltárás vagy a közölt fény és hőenergia miatt. A transzilluminació jelentős hőközléssel jár, s a mikroszkóp Abbé kondenzora fölé helyezett biológiai struktúrák előbb-utóbb károsodtak; vastagabb rétegek vagy szervek keringését nem lehetett így vizsgálni.

A századforduló után *Basler* dolgozta ki az első, gyakorlatban is használható intravitális mikroszkópos módszert: egy üvegrúd belső fénytörése segítségével vezette egy külső fényforrás fényét a megnyitott hasüregbe (1). Bár a megvilágítás messze nem volt megfelelő és a fényt csak egyenes vonalban lehetett vezetni, de ezzel a technikával a következő évtizedekben sikerült membránok, vékony hártyák keringését, anatómiai struktúráját (például béka nyelvét, úszóhártyát, kisebb emlősök mesenteriumát) élő körülmények között megfigyelni.

Az 1930-as években *Melvin Knisely*, a chicagói egyetem anatómusa fejlesztette tovább a módszert (6). *Knisely* élettani, anatómiai vizsgálatok mellett kísérletes sebészeti megfigyeléseket is végzett, ő írta le elsőként a lelassult mikrokeringés egyik jellegzetes következményét, a vörösvértestek összecsapzódását, amit *sludging*nak nevezett el (7). Az epiilluminació és a Zeiss Ultropak objektív hozott igazi továbblépést, így a külső fényforrás fényét az objektíven belül, felülről lehetett a tárgyra vezetni. 1952-ben, az operációs mikroszkóp megjelenése után pedig megnyílt az út a lehető legkisebb traumával járó mikrosebészeti beavatkozások előtt – így ma már jelentős vérzés nélkül lehet feltárni a kültakaró alatti rétegeket.

Az intravitális videomikroszkóp

Intravitális fluoreszcens videomikroszkópia (IVM) alkalmazásakor az *ex vivo*, vagy *in vivo* megfestett sejtes véralkotók (például a leukocyták jelölésére leginkább a Rhodamine 6G festéket használjuk), vagy a plazma jelölésével (például fluoreszcein-izotiocianát-dextránnal) a sejtes reakciók, a microvascularis érátmérő, az áramlási sebesség és az érfal permeabilitási viszonyai is tökéletesen vizualizálhatók. A változások CCD (charge-coupled device) videokamerával folyamatosan rögzíthetők, a kiértékelés általában off-line, a képkockák számítógépes analízisével történik. A módszer alkalmas a legtöbb szerv, köztük például a vékonybél összes anatómiai rétegének *in situ*, közvetlen megfigyelésére *(1. ábra)*.



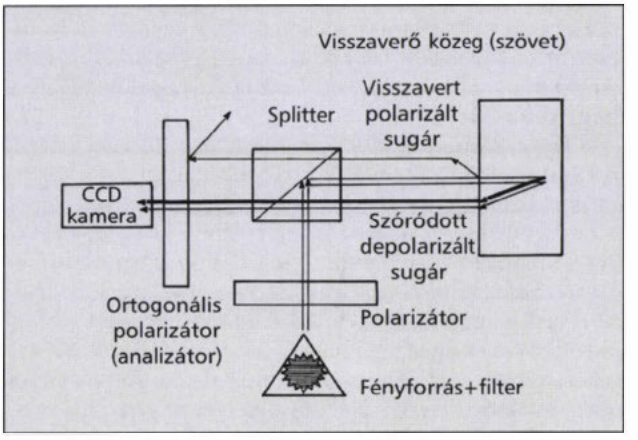
1. ábra: Intravitális videomikroszkópos felvételek patkány vékonybél mikrokeringéséről. (A): Felszínes serosa-nyirokerek, alattuk simaizom-kapillárisok. Az objektív fókuszának változtatásával először a serosa, majd a hosszanti és körkörös izom, végül a submucosa keringése figyelhető meg. (B): A mélyebben fekvő anatómiai rétegek mikrokeringése: simaizom-kapillárisok láthatók

Az Ortogonális Polarizációs Spektrális (OPS) képalkotó technika

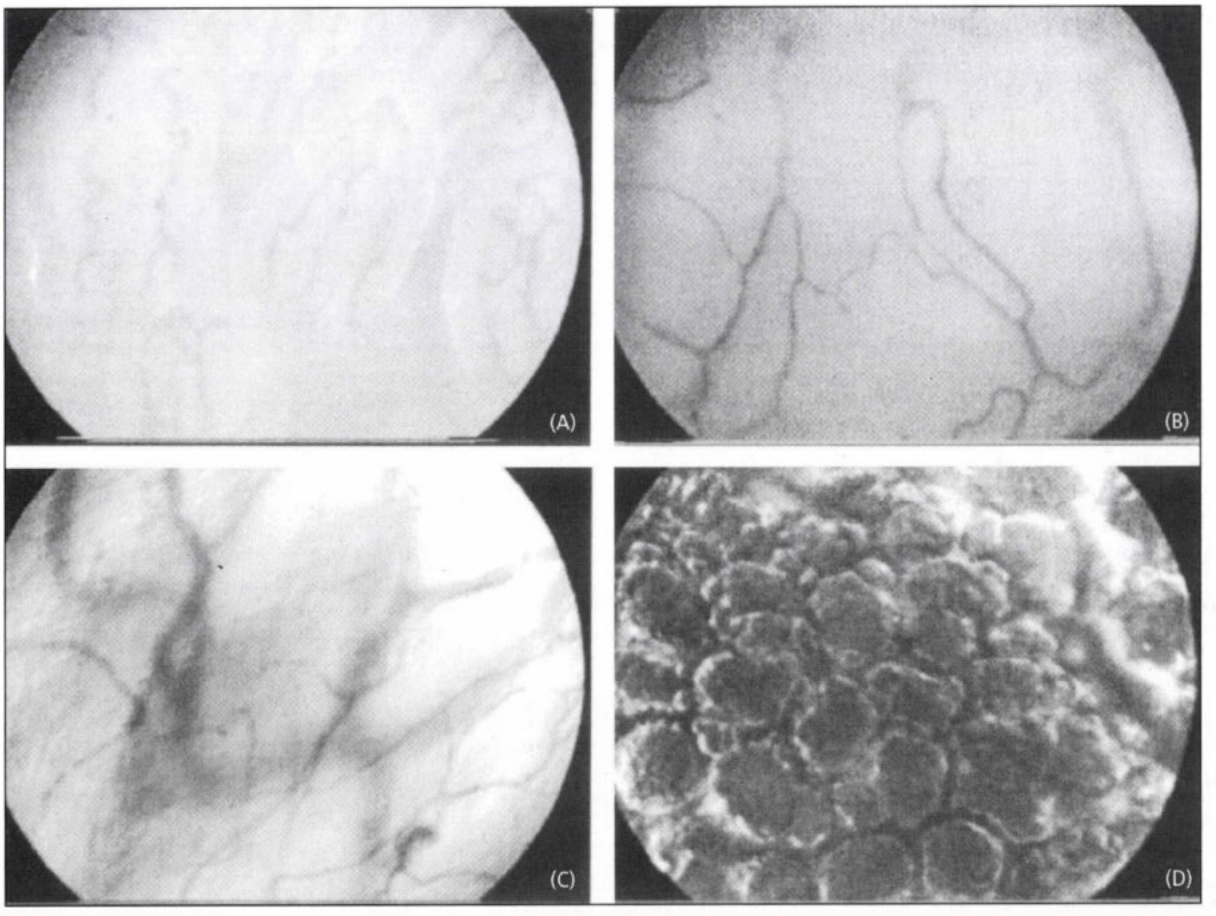
Az IVM fluoreszcens képalkotása kísérletes körülmények között lehetővé teszi a mikrokeringés tökéletes megfigyelését, de a klinikai alkalmazás lehetőségei máig limitáltak maradtak. Szorosan vett intravitális mikroszkópia csak a felszíni képletek, a bőr, a szem, a szájüreg esetében képzelhető el, a kapillaroszkópia többek között perifériás érbetegségek diagnosztikájában hasznosítható (10). Mélyebb rétegek mikrokeringésének direkt megfigyelési akadályait főképp a transzilluminációs, a kontraszterősítés céljából adott fluoreszcens festékek és a készülékek méretei jelentették. Mindezeket a hátrányokat az OPS (Ortogonális Polarizációs Spektrális) képalkotást alkalmazó Cytoscan™ A/R készülék kiküszöböli.

Az OPS-technikát alkalmazó készülékkel a vizsgált tárgyat lineárisan polarizált fénnyel világítják meg. A képalkotás a szövetek belsejéből visszavert fénnyel történik, az első polarizátorra merőlegesen álló második polarizátoron (analizátoron) keresztül. A *2. ábrán* látható, hogy polarizált fény alkalmazásakor a felszíni visszaverődő sugár esetében megmarad a polarizált állapot, de a szövetekben bekövetkező, tízhez közelítő szóródási eseményszám után a fénysugár depolarizálódik. A tárgy mélyéről visszaérkező depolarizált fény pedig elegendő ahhoz, hogy „hátulról" megvilágítson minden olyan struktúrát, ami a tárgy felszíne alatt található. Az OPS képalkotáshoz az 548 nm-es hullámhosszhoz közelítő fényt alkalmaznak (ebben a tartományban a hemoglobin és az oxihemoglobin egyenlő mértékű abszorbanciát mutat), s ezáltal minden olyan képletet vizualizálni lehet, ami hemoglobint tartalmaz (3).

Az OPS képalkotást alkalmazó készülék kisméretű, klinikai körülmények között minden nehézség nélkül alkalmazható. Intenzív osztályokon, műtőben vagy ambulanciákon is használható a mikrokeringés noninvazív monitorozására – tulajdonképpen megfelel egy hordozható intravitális mikroszkópnak. A vizsgálat egyszerű, nem szükséges kontrasztjavítás (festékek, például fluoreszcein



2. ábra: Az Ortogonális Polarizációs Spektrális (OPS) képalkotás elvének sematikus ábrázolása



3. ábra: OPS (Ortogonális Polarizációs Spektrális) technikával készült felvételek. (A): Patkányvékonybél villusainak mikrokeringése. (B): Húgyhólyag. (C): Nyelőcső. (D): Tüdő mikrokeringése

alkalmazása sem). A szájüreg vagy a nyelvgyök nyálkahártyáján keresztül meghatározható az FCD, a véráramlás sebessége, az érátmérő-változások. A készülékhez kapcsolható számítógép programja segítségével on-line hematokrit- és hemoglobin-meghatározásra használható. Az indikáció skálája rendkívül széles, többek között újszülöttek, csecsemők, fertőző betegek esetében gyors, nem invazív hematokrit- és hemoglobin-meghatározásra alkalmazható, de a shock különféle formái, szepszis, transzplantáció, ischaemia-reperfúziós károsodások, sebészeti eljárások monitorozása, például anasztomózisok intraoperatív vizsgálata, vazoaktív terápia utánkövetése, tumor mikrokeringésének vizsgálata, vagy például a sebgyógyulás mikrokeringési változásainak követése is megemlíthető (8).

A szegedi Sebészeti Műtéttani Intézetben 1996 óta folynak intravitális mikrokeringési vizsgálatok, az új, OPS képalkotást alkalmazó készüléket 2000 március óta használjuk kutatási célokra *(3. ábra)*. Az intézet főbb kutatási irányai közé tartozik az ischaemia-reperfúziós károsodásokat kísérő mikrokeringési zavarok megismerése és befolyásolása. E területeken dolgozva, egyre inkább érezhető, hogy az eredmények megfogalmazásában átmeneti időszakaszban vagyunk. Hatalmas tényanyag gyűlt már össze egyes változásokról, kísérletes eljárások és szerek elvi előnyeiről, de nincs meg a kellő tapasztalat definitív, humán terápiás ajánlások kidolgozásához. A kutatásban azonban ugrásszerűen fejlődik az új, nem invazív vizsgálati technikákra alapozó, eddig ismeretlen lehetőségeket feltáró vonulat, ezért úgy tűnik, hogy belátható időn belül elképzelhető lesz az ilyen módszerekkel kapott eredmények betörése a gyógyítás eszköztárába. Reményeink szerint hamarosan be tudunk számolni a humán műtői körülmények között elkezdett vizsgálatok során nyert tapasztalatainkról is.

IRODALOM: 1. *Basler, A.:* Über eine neue Methode zur mikroskopischen Untersuchung innerer Organe des lebenden Tieres in durchfallenden Licht nebst dem Versuch einer Theorie der das Licht leitenden Glasstabe. Pflüger's Archiv., 1917, *167,* 228–244. – 2. *Boda, D., Murányi, L.:* „Gastrotonometry" An aid to the control of ventilation during artificial respiration. Lancet, 1959, January 24., 181–182. – 3. *Groner, W., Winkelman, J. W., Harris, A. G. és mtsai:* Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. Nature Med., 1999, *5,* 1209–1213. – 4. *Hutchins, P. M.:* Arteriolar rarefaction in hypertension. Bibl. Anat., 1979, *18,* 166–168. – 5. *Kiernan, F.:* The anatomy and physiology of the liver. Philos. Trans. R. Soc. Lond., 1833, *123,* 711–770. – 6. *Knisely, M. H.:* A method of illuminating living structures for microscopic study. Anat. Rec., 1936, *64,* 499–524. – 7. *Knisely, M. H.:* Microscopic observations on circulatory systems of living transilluminated mammalian spleens and parturient uteri. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1934, *32,* 212–214. – 8. *Messmer, K.:* Orthogonal Polarization Spectral Imaging. A new tool for the observation and measurement of the human microcirculation. Prog. Appl. Microcirc., 2000, *24,* 1–121. – 9. *Messmer, K., Kreimeier, U.:* Microcirculatory therapy in shock. Resuscitation, 1989, *18,* S51–S61. – 10. *Slaaf, D. W., Tangelder, G. J., Reneman, R. S. és mtsai:* A versatile incident illuminator for intravital microscopy. Int. J. Microcirc. Clin. Exp., 1987, *6,* 391–398.

(Boros Mihály dr., *Szeged,* Pécsi u. 4. 6720)

„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

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

Az orvosi pszichológia tankönyve

Az egészségi állapot változásai, az egészség-betegség folyamatának komplex történései, a megelőzés, akárcsak a gyógyítás, pszichológiai történésekkel színezett események. Az orvosi pszichológia jelen tankönyve, ezek rendszerezett áttekintésekor hangsúlyozza a mentális reprezentációk fontosságát.
Az egészséggel kapcsolatos kontrollérzés csökkenését kísérő reakciók, a tanult tehetetlenség és a kiégés, valamint az azok „ellenszereként" egyre jelentősebbnek tartott társas támogatás részletes ismertetése, az „egészségvédő" személyiség bemutatása, a gyógyító helyzetekben megjelenő kommunikációs formák finomszemcsés elemzése, a „nehéz beteg" kérdéskör részletes kifejtése, a hospitalizált, illetve haldokló betegekkel kapcsolatos pszichológiai ismeretanyag bemutatása ugyancsak olvasható e kötetben.
Az orvos–beteg kapcsolatot gyógytényezőként szemlélve a szerzők külön fejezetet szentelnek a pszichés krízis és a krízisintervenció kérdéskörének.
A kötet elsősorban orvostanhallgatók részére készült, de haszonnal tanulmányozhatják azt egyéb graduális és posztgraduális egészségtudományi képzések, valamint szakképzések és a folyamatos továbbképzések résztvevői is.

Terjedelem: 335 oldal

Ár: **1980- Ft**

Springer Tudományos Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1463 Budapest, Pf. 857.
Telefon: 266-0958, fax: 266-47751
E-mail: sprinka@mail.matav.hu

Springer

KAZUISZTIKA

Differenciáldiagnosztikai problémát okozó synovialis sarcoma

Németh Lóránd dr., Kiss Csaba György dr.[1], Kaposi Novák Pál dr.[2], Harsányi Judit dr.[3] és Genti György dr.

Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa, Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály (osztályvezető főorvos: Genti György dr.)
Misszió Egészségügyi Központ, Veresegyház, Reumatológiai és Fizioterápiás Szakrendelés (osztályvezető főorvos: Kiss Csaba György dr.)[1]
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Kaposi Novák Pál dr.)[2]
Szent Rókus Kórház és Intézményei, Budapest, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Szabó Annamária dr.)[3]

A szerzők 50 éves nőbeteg esetét ismertetik, akit egy éve ismételten jelentkező, két hónapja fokozódó bal alsó végtagi, bal térdtáji fájdalmai miatt többször hospitalizáltak. A végleges diagnózis, a bal térdízület primer synovialis sarcomája csak post mortem volt igazolható. A bal alsó végtagi fájdalmak hátterében a térdízületi elváltozások mellett, differenciáldiagnosztikai problémát okozó lumbalis porckorongsérv alsó végtagi tünetegyüttese is fennállt. A témát érintő irodalmi adatok tükrében a szerzők a betegség klinikai spektrumát, a végleges diagnózis differenciáldiagnosztikai aspektusait elemzik.

Kulcsszavak: synovialis sarcoma

Differential diagnostic problems caused by synovial sarcoma. The authors present a woman's case (age 50), who was hospitalised several times as she often had pain in her left leg and knee for one year. The pain increased in the last 2 months. The final diagnosis, the primer synovial sarcoma of the left knee was justified only post mortem. Not only this alteration in the knee caused the pain in the left leg. The symptoms of sciatic pain caused by lumbal discus herniation also occurred which made the diagnosis more difficult. Referring to relevant data in literature the authors analyse the differential diagnostic aspects of the final diagnosis and the clinical spectrum of the illness.

Key words: synovial sarcoma

A synovialis sarcoma az egyik leggyakoribb kötőszöveti eredetű, szövettanilag összetett lágyrésztumor (6). Főleg 15–40 éves kor között fordul elő (7). Leggyakrabban az alsó végtagot érinti, számos egyéb helyen is előfordulhat, ritkán indul ki magából az ízületből (6). Rendszerint nagy, mélyen elhelyezkedő, gyorsan növő, valamelyik ízület környékén kialakuló terimeként kerül észlelésre. Nem mindig fájdalmas, általában elhelyezkedése miatt okoz ízületi mozgáskorlátozottságot. Az első klinikai tünetektől a diagnózis felállításáig 2–4 év is eltelhet. Kezdetben sokszor synovitis, tendinitis, bursitis, ganglion az első diagnózis (7). Metasztázist adó készsége nagy, főleg a környéki nyirokcsomókba és a tüdőbe. Kezelését a radikális sebészi megoldás jelenti, lokális recidívák előfordulása gyakori. A betegség prognózisa rossz (21).

Esetismertetés

Az 50 éves nőbeteg kórelőzményében kétoldali alsó végtagi obliteratív verőérbetegség, ulcus duodeni és tbc pulmonum szerepel. Évek óta fennálló térdízületi arthrosis miatt több alkalommal állt reumatológiai kezelés alatt. Egy éve egyre gyakrabban jelentkező, két hónapja állandósuló bal alsó végtagi fájdalom miatt neurológiai osztályra került felvételre. Terhelésre fokozódó, bal combközéptől lábszárközépig terjedő alsó végtagi és térdtáji fájdalomról számolt be.



1. ábra: A bal térdízület oldal irányú röntgenfelvételén mérsékelt degeneratív elváltozások

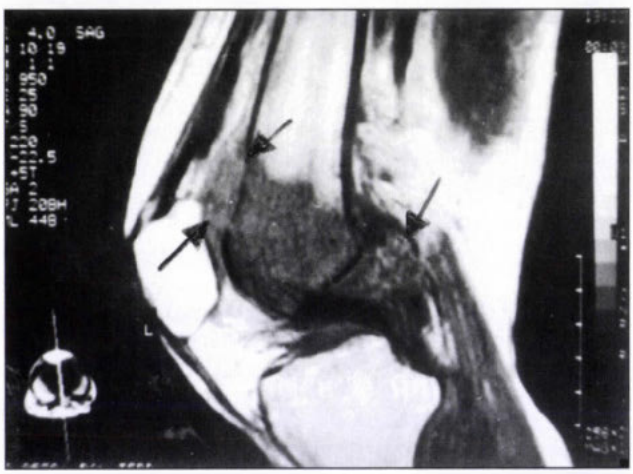
Rövidítések: RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction – reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció

Statusából astheniás küllem, bal alsó végtagon diffúz hypaesthesia, bal patellareflex élénksége, 30°-nál pozitív Lasegue-jel, antalgiás tartás, bal alsó végtagot kímélő járás, bal térd duzzanata, melegsége, pirossága, 10–90°-os mozgások, quadriceps atrophiája emelhető ki.

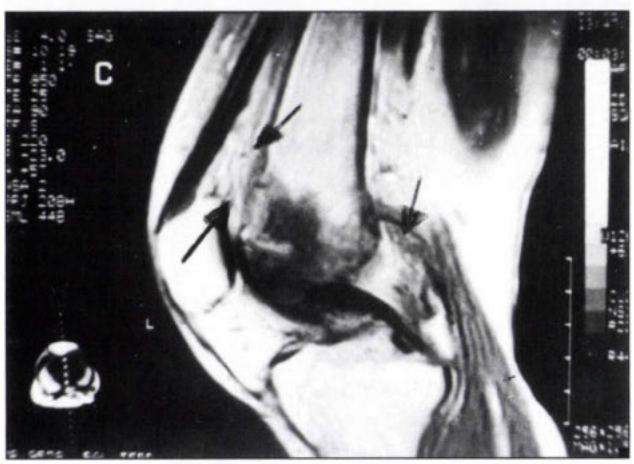
Rutin laborleleteiben, mellkas- és hasi ultrahang-vizsgálataiban eltérést nem találtak. Az elvégzett lumbalis CT-vizsgálat polydiscopathiát, illetve L. IV-es kétoldali, jobb dominanciájú, kisfokú gyöki kompressziót okozó protrusiót igazolt. A térdízület röntgenvizsgálata *(1. ábra)* degeneratív elváltozásokat mutatott. A térdízület ultrahangvizsgálata is, ízületi folyadékgyülem mellett degeneratív elváltozásokat igazolt.

Reumatológiai konzílium inflammált térdízületi arthrosist véleményezett, punctio és intraarthicularis szteroid adása történt. A beteget a neurológiai osztályról további konzervatív terápiát javasolva emittálták.

Két hónap múlva fokozódó alsó végtagi fájdalom miatt idegsebészeti konzílium történt. Az elvégzett lumbalis MR-vizsgálat az L. IV. résben bal oldali dominanciájú discusherniát mutatott. A beteget megoperálták és a kiszakadt discusherniát eltávolították. A műtétet követően a beteg fájdalmai lényegesen csökkentek.



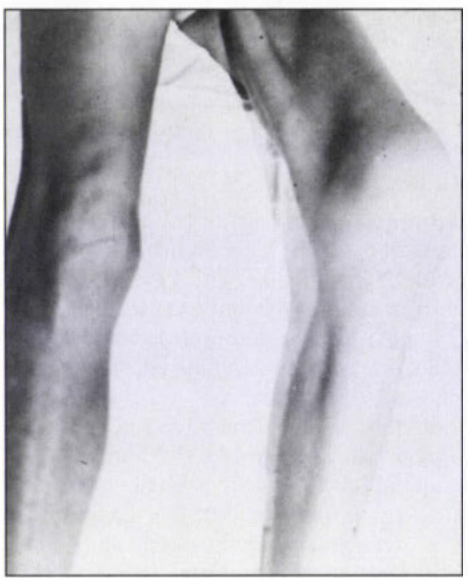
2. ábra: A bursa suprapatellarisban és a poplitealis árokban az ízületen belül csökkent jelintenzitású lágyrészterime, főleg a lateralis femurcondylus homogénen csökkent jelintenzitást mutat.



3. ábra: Kontrasztanyag adása után a *2. ábrán* leírt lágyrészterime fokozott inhomogén halmozást mutat, a femurcondylus jelintenzitása intraossealisan nem változik, amely a csonton belüli ödémára utal



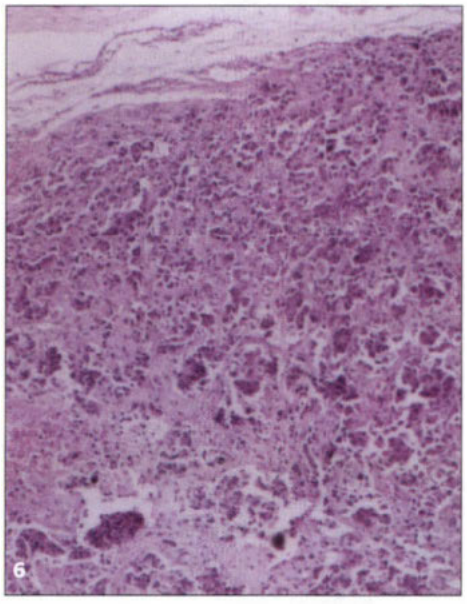
4. ábra: A bal térdízület oldal irányú röntgenfelvételén a fokozódó osteoporosis mellett látható, hogy a lateralis femurcondylus felszíne egyenetlenné és elmosódottá vált, de a condyluson belül csontszerkezeti eltérés nincs

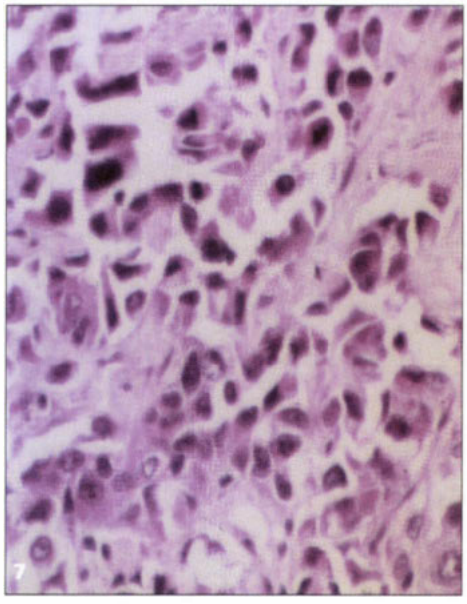


5. ábra: A bal oldalon kifejezett quadricepsatrophia, a térdízületben flexiós contractura, az ízület körül diffúz lágyrészduzzanat

Két hónap múlva mérsékelt fájdalom mellett ismét bal oldali térdízületi duzzanat jelentkezett. Ortopédiai konzílium bal alsó végtagi panaszát gerinc eredetűnek tartotta, nem térdstatusával magyarázta.

Három hónap múlva a beteg reumatológiai osztályra került felvételre a bal combközéptől a lábszárba sugárzó görcsös, égő fájdalom, járásképtelenség, hőemelkedés miatt. Ekkor a bal térdízület flexiós contracturája 20°-os, a flexio továbbra is 90°-os volt, a quadricepsatrophia kifejezettebbé vált, az ízületben kevés folyadékgyülem volt tapintható, a térdhajlatban kóros terime nem volt észlel-





6–7. ábra: Primer synovialis sarcoma, monofázisos típus, epitheloid variáns szövettani képe
(HE-festés)

hető, a mozgások fájdalmasak voltak. Rutin laborleleteiben kóros eltérést nem észleltek. Az ízület punctiója során nyert fluidum tenyésztési eredménye negatív volt. Hasi UH-vizsgálat során a bal vese felső harmadában egy 23 × 16 mm-es szolid képlet került észlelésre, mely specifikus folyamat, illetve tumor lehetőségét vetette fel. Hasi CT-vizsgálat történt, mely térfoglaló folyamatot nem igazolt. A bal térdízületi MR vizsgálata (T1, T2, FSET2-natív, iv. Omniscen T1) synovialis eredetű primer tumor lehetőségét vetette fel *(2., 3. ábra)*. Kontroll-röntgenvizsgálat az ízület környéki csontok fokozódó porosisát mutatta, a femurcondylusok felszíne egyenetlenné, elmosódottá vált *(4. ábra)*.

A beteg panaszai közben fokozatosan erősödtek, fülzúgás, szédülés, nem javuló rekedtség jelentkezett, egy hónap alatt 5 kg-ot fogyott. A bal alsó végtagi izmok diffúzan atrofizáltak, leginkább a quadriceps és adductor izomzat *(5. ábra)*, a flexiós contractura 30°-osra nőtt, a térd körül diffúz lágyrészduzzanat, valamint facialis paresis alakult ki. A térdízület statusában egyéb változás nem volt észlelhető. Rutin laborleleteiben eltérés továbbra sem volt. Az elváltozás esetleges metasztatikus jellege miatt történt tumorkeresés negatív eredményű volt. Tartós rekedtség és bal oldali nervus facialis paresis, paraphonia miatt elvégzett koponya-CT-vizsgálat az agyban multiplex metasztázis alapos gyanúját vetette fel. Szövettani mintavétel céljából a beteg ortopédiai osztályra került átvételre. A makroszkóposan tumornak tűnő teriméből (synovialis hártya és csontszövet) történt mintavétel. A synovium feldolgozása alapján malignus hámeredetű tumort véleményeztek, melyet inkább metasztázisnak tartottak, mint primer folyamatnak. A csontszöveti kép alapján anaplasticus hám eredetű tumor áttéte a csontszövetben került megállapításra.

A cachexiás állapotban lévő nőbeteg állapota fokozatosan tovább romlott és egy hónappal később exitált. Boncolása során alapbetegségként a bal térdízület tokjáról kiinduló malignus lágyrésztumort és ennek szövődményeit jelölték meg. A tumor szövettani vizsgálattal synovialis sarcomának bizonyult *(6., 7. ábra)* és áttéteket adott a mellékvesébe és az agyba.

Megbeszélés

A synovialis sarcoma az összes mesenchymalis eredetű lágyrészsarcomák 10%-át adja (14). Fiatal felnőttkorban a leggyakoribb, de bármely életkorban előfordulhat, így időseknél és gyerekeknél is (10). A primer elváltozás a típusos megjelenési helyén (elsősorban az alsó végtag, ritkábban a felső végtag) kívül a szervezet bármely helyén előfordulhat, így például a tüdőben (2), szívben (4), pericardialisan (18), a fej–nyak régióban (12), a nervus medianusban (5), prostatában (13), intravascularisan (19) is.

A klinikai tünetek változatosak lehetnek, a típusosabb mélyen fekvő, gyorsan növő lágyrészduzzanaton kívül subcutan elhelyezkedő, fájdalmatlan, jóindulatúnak tűnő, lassan növő elváltozás képében is jelentkezhet (7), mely a klinikust megtévesztheti.

Synovialis sarcoma gyanúja esetén az első vizsgálat az érintett tájék röntgenfelvétele. Bár az esetek közel felében kórosat nem mutat, az ízület környéki lágyrészekben 20%-ban kerek vagy ovális lágyrészterime kimutatható, az esetek egyharmadában az elváltozáson belül foltos kalcifikáció jelenik meg, és az esetek 11%-ában periostealis reakció is előfordul, a csontra való direkt ráterjedés nagyon ritka (23). Csontszcintigráfia az elváltozásban és az érintett csontban is halmozást mutathat (9, 21). Ultrahangvizsgálat az elváltozást, az ízülethez való viszonyát kimutathatja, de specifikus diagnózist adni segítségével nem lehet. A CT-vizsgálat a lágyrészek vizsgálatára kevésbé alkalmas. A korábban végzett angiográfiát az MR-vizsgálat kiszorította, mivel ez utóbbi egészen pontosan mutatja az elváltozás kiterjedését, a környező lágyrészekhez, struktúrákhoz való viszonyát (22). Az MR-vizsgálat sem tud azonban pontos diagnózist adni, mivel alkalmazásával nem mindig lehet differenciálni a gyulladás és tumor között (1). Amennyiben lágyrésztumor gyanúja felmerül, le-

hetőség szerint nyitott szövettani mintavétel szükséges, bár az aspirációs citológiai mintavétel is elfogadott (17).

A synovialis sarcomának két fő típusa ismert. A klasszikus bifázisos típus könnyen felismerhető, orsósejtekből és epitheloid sejtekből áll, jellegzetes szövettani képet mutatva. Az esetek 30%-ában kalcifikáció is kimutatható.

A monofázisos típusnak két formája van, az orsósejtes és az epitheloid sejtes. A monofázisos típus nehezebben diagnosztizálható, különösen az epitheloid sejtes forma (7).

Az elmúlt néhány évben történt kutatások alapján biztos diagnózis állítható fel a tumor citogenetikai vizsgálatával. Kimutatták, hogy a synovialis sarcomában meghatározott, specifikus t(X;18) (p11.2; q11.2) transzlokáció a 18. kromoszóma SYT génjének fúzióját eredményezi az X kromoszóma SSX1, vagy a hozzá nagyon hasonló SSX2 génjével. A SYT-SSY1 és a SYT-SSX2 fúziós gén többek között RT-PCR-technikával a synovialis sarcomában kimutatható (8). Ez a transzlokáció az esetek több mint 90%-ában megtalálható, függetlenül attól, hogy a synovialis sarcoma milyen típusáról van szó (11). A bifázisos típusra a SYT-SSX1, a monofázisosra a SYT-SSX2 fúzió a jellemző (14). Kimutatták, hogy a fúziós gén határozza meg a tumor proliferációját, a SYT-SSX1 fúzió esetén a proliferáció gyorsabb, a betegek túlélési ideje rövidebb (16).

A synovialis sarcoma 54%-ban ad metasztázist, 80%-ban a tüdőbe, 20–20%-ban a nyirokcsomókba és csontvelőbe, más helyre lényegesen ritkábban (7). A klinikai lefolyás rosszabb ha a beteg idősebb, ha a tumor mérete 5 cm vagy annál nagyobb, ha az alsó végtagot érinti, ha kevésbé differenciált sejtek is előfordulnak benne (15).

A betegség kezelését a radikális sebészi eltávolítás jelenti. A kemoterápia és a helyi besugárzás hatásosságáról nincsenek meggyőző adatok.

A betegség prognózisa rossz, nagyobb beteganyagon vizsgálva az ötéves túlélés 60%, a tízéves 50%, a tizenöt éves 40% (3). A túlélést nagyban befolyásolják a prognosztikai tényezők, így, ha a tumor mérete kisebb mint 5 cm, akkor a tízéves túlélés 100%, 5–10 cm között 32%, és ha a tumor nagyobb mint 10 cm, akkor a tízéves túlélési esély 0% (20).

Esetünkben a diagnózis felállítását nehezítette a porckorongsérv által okozott alsó végtagi tünetegyüttes, a betegnek már korábban is meglévő térdízületi arthrosisa és a gyors lefolyás. Ez volt az oka, hogy a legelső tünetek fellépte után 7 hónappal került felfedezésre az elváltozás és ezt követően 2 hónappal a beteg exitált. Tanulságként azt a következtetést vonhatjuk le, hogy minden, gyorsan növő lágyrészterime esetén lágyrésztumor lehetőségére is gondolnunk kell.

IRODALOM: 1. *Albert, M. C., Zachary, S. V., Alter, S.:* Blastomycosis of the forearm synovium in a child. Clin. Orthop., 1995, *317,* 223–226. – 2. *Argani, P., Askin, F. B., Colombani, P. és mtsa:* Occult pulmonary synovial sarcoma confirmed by molecular techniques. Pediatr. Dev. Pathol., 2000, *3,* 87–90. – 3. *Bergh, P., Meis-Kindblom, J. M., Gherlinzoni, F. és mtsai:* Synovial sarcoma: identification of low and high risk groups. Cancer., 1999, *85,* 2596–2607. – 4. *Casselman, F. P., Gillinov, A. M., Kasirajan, V. és mtsai:* Primary synovial sarcoma of the left heart. Ann. Thorac. Surg., 1999, *68,* 2329–2331. – 5. *Chesser, T. J., Geraghty, J. M., Clarke, A. M.:* Intraneural synovial sarcoma of the median nerve. J. Hand. Surg. Br., 1999, *24,* 373–375. – 6. *Cohen, A. S., Canoso, J. J.:* Tumors of joints and related structures. In Arthritis and allied conditions. Szerk.: McCarty, D. J. Lea and Febiger, Philadelphia, 1985, 1309–1321. old. – 7. *Convery, F. R., Lyon, R., Laverna, C.:* Synovial tumors. In Rheumatology. Szerk.: Klippel, J. H., Dieppe, P. A., Mosby, London, 1994, 3.39.1–3.39.8. old. – 8. *Crew, A. J., Clark, J., Fisher, C. és mtsai:* Fusion of SYT to two genes, SSX1 and SSX2, encoding proteins with homology to the Kruppel-associated box in human synovial sarcoma. EMBO. J., 1995, *14,* 2333–2340. – 9. *Enneking, W. F., Chew, F. S., Springfield, D. S. és mtsai:* The role of radionuclide bone-scanning in determining the resectability of soft-tissue sarcomas. J. Bone Joint. Surg. A., 1981, *63.* 249. – 10. *Ferrari, A., Casanova, M., Massimino, M. és mtsai:* Synovial sarcoma: report of a series of 25 consecutive children from a single institution. Med. Pediatr. Oncol., 1999, *32,* 32–71. – 11. *Fligman, I., Lonardo, F., Jhanwar, S. C. és mtsai:* Molecular diagnosis of synovial sarcoma and characterization of a variant SYT-SSX2 fusion transcript. Am. J. Pathol., 1995, *147,* 1592–1599. – 12. *Giaoui, L., Salvan, D., Casiraghi, O. és mtsai:* Synovialosarcomes cervicofaciaux. Experience de l'Institut Gustave Roussy. A propos de 13 cas. Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac., 1999, *116,* 71–77. – 13. *Iwasaki, H., Ishiguro, M., Ohjimi, Y. és mtsai:* Synovial sarcoma of the prostate with t(X;18) (p11.2;q11.2). Am. J. Surg. Pathol., 1999, *23,* 220–226. – 14. *Kawai, A., Woodruff, J., Healey, J. H. és mtsai:* SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. N. Engl. J. Med., 1998, *338,* 153–160. – 15. *Machen, S. K., Easley, K. A., Goldblum, J. R.:* Synovial sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 34 cases, including semi-quantitative analysis of spindled, epithelial, and poorly differentiated areas. Am. J. Surg. Pathol., 1999, *23,* 268–275. – 16. *Nilsson, G., Skytting, B., Xie, Y. és mtsai:* The SYT-SSX1 variant of synovial sarcoma is associated with a high rate of tumor cell proliferation and poor clinical outcome. Cancer. Res., 1999, *59,* 180–184. – 17. *Nilsson, G., Wang, M., Wejde, J. és mtsai:* Reverse transcriptase polymerase chain reaction on fine needle aspirates for rapid detection of translocations in synovial sarcoma. Act. Cytol., 1998, *42,* 1317–1324. – 18. *Oizumi, S., Igarashi, K., Takenaka, T. és mtsai:* Primary pericardial synovial sarcoma with detection of the chimeric transcript SYT-SSX. Jpn. Circ. J., 1999, *63,* 330–332. – 19. *Robertson, N. J., Halawa, M. H., Smith, M. E.:* Intravascular synovial sarcoma. J. Clin. Pathol., 1998, *51,* 172–173. – 20. *Singer, S., Baldini, E. H., Demetri, G. D. és mtsai:* Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. J. Clin. Oncol., 1996, *14,* 1201–1208. – 21. *Vizkelety T., Szendrői M.:* A synovialis hártyából eredő daganatok. In Csontízületi daganatok és daganatszerű elváltozások. Szerk.: Vízkelety T., Szendrői M. Medicina, Budapest, 1990, 94–97. old. – 22. *Wetzel, L. H., Levine, E.:* Soft-tissue tumors of the foot: value of MR imaging for specific diagnosis. AJR, 1990, *155,* 1025–1030. – 23. *Wright, P. H., Sim, E. H., Soule, E. G. és mtsa:* Synovial sarcoma. J. Bone J. Surg. A., 1982, *64,* 112–122.

(Kiss Csaba György dr., *Veresegyház,* Gyermekliget út 30. 2112)

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: orvosihetilap@mail.matav.hu

az Orvosi Hetilap Szerkesztősége

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Belgyógyászat

A máj echogenitásának ultrahangos diagnózisa alkalmas indikátora a kóros glükóztoleranciának. Schlottmann, K., Baer, A., Lock, G. és mtsai (I. Belgyógyászati Egyetemi Klinika, Regensburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 517–522.

A belgyógyászati osztályokon kezelt betegek igen nagy hányadánál történik hasi ultrahangvizsgálat, melynek során gyakori lelet a steatosis hepatis. A szerzők célul tűzték ki annak megfigyelését, hogy milyen összefüggést mutat a máj elzsírosodása a szénhidrát-anyagcsere kóros megváltozásával.

Fél év leforgása alatt 577 betegnél végeztek hasi ultrahangvizsgálatot, akik közül 90-nél (42 nő, 48 férfi) találtak steatosis hepatisnek megfelelő szonográfiás képet. E 90 beteg 40%-ánál ismert diabetes szerepelt az anamnézisben, 21%-ánál az orális glükóztolerancia teszt (OGTT) kóros volta igazolódott és 4%-ánál újonnan diagnosztizált, manifeszt diabetes derült ki. Nagy százalékukban mutattak ki továbbá zsíranyagcsere-zavart és jelentős volt az obes betegek aránya is.

Eredményeikből kiindulva a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy steatosis hepatis ultrahangos diagnózissal rendelkező betegek esetében a szénhidrát-anyagcsere szűrő jellegű ellenőrzése feltétlenül indokolt.

Creutzfeld szerint a diabetesesek 21–78%-a esetében alakul ki zsírmáj. Hartford és munkatársai cukorbetegek májbiopsziás mintáinak 50%-ában találtak kifejezett májsejtzsírosodást. Ezen adatok késztették a szerzőket tanulmányuk megtervezésére. A vizsgálatba bevont 90 személy közül azoknál, akiknek az anamnézisében nem szerepelt ismert diabetes, elvégezték az OGTT-t. Kérdőív segítségével tisztázták az anamnesztikus hátteret (alapbetegségek, családi anamnézis, alkohol, gyógyszerek) és meghatározták a testtömegindexet is (BMI). Elvégezték azokat a laboratóriumi vizsgálatokat, amelyek a májparenchyma károsodás differenciáldiagnosztikája szempontjából szóba jöhetnek. Ezek alapján a 90 beteg 1,1%-ánál alkoholos májbántalom, másik 1,1%-ánál haemochromatosis és újabb 1,1%-ánál hepatitis-C, valamint 5,5%-ánál nutritív-toxikus májcirrhosis igazolódott. A lipidek tekintetében a hypertriglyceridaemiások között szignifikánsan nagyobb volt a száma a diabeteseseknek, mint a normális OGTT-vel rendelkezőknek.

A steatosis hepatis ultrahangos képét mutató betegek 40%-a tehát ismert diabeteses volt (egy kivételével valamennyien a 2-es típusba tartoztak). Ezen eredmény egybevág az irodalomban szereplő adatokkal. Váratlan és meglepő azonban az az új információ, hogy zsírmájnak megfelelő elváltozással rendelkező betegek között 21%-ban igazolódott kóros glükóztolerancia. A diabetes-gyakoriság növekedésének társadalmi és egészségügyi jelentőségéből kiindulva tehát igen ésszerűnek és szükségesnek látszik steatosis hepatis fennállása esetén éhgyomri vércukormérés vagy OGTT szűrő jellegű elvégzése.

Békési Gábor dr.

Biológia

A táplálékfelvétel gátlása zsírsavszintáz-inhibitorral. Bouchard, C. (Pennington Biomedical Research Center Baton Rouge, LA): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1888–1889.

Az emberiség 7%-a, 250 millió ember elhízott (BMI-értéke 30 felett), további 500 millió a túlsúlyosak (BMI 25–29,9 között) száma. Az utolsó 150 évben bekövetkezett testsúlynövekedés okai az életstílus és a szociális-gazdasági körülmények változásában jelölhetők meg. Szerepet játszik az energia-háztartást szabályozó gének zavara, valamint az energialeadást szabályozó hormonok és neuropeptidek egyensúlyának megbomlása.

Loftus a Science-ben megjelent közleményben számol be a C75-nek jelölt, coerulein-származék zsírsavszintáz-inhibitornak patkányokon tapasztalt súlycsökkentő hatásáról. A szerrel kezelt állatok táplálékfelvétele és testsúlya drámaian csökkent.

Zsírszegény étrend mellett a napi zsírsav- és trigliceridfogyasztás elégséges a metabolizálódó triglicerid pótlására. A szénhidrátokból és aminosavakból a lipogén szövetekben képződő zsírsav és triglicerid mennyisége csekély. Kevés zsírt, sok szénhidrátot és fehérjét tartalmazó diéta esetén az anyagcsere lipogén útjának szerepe növekszik. A lipogén szövetekben a citoszol-acetil-koA hatására karboxiláció és más lépcsők során malonil-koA keletkezik. Utóbbi katalizátorként működik, csökkenti a zsírsavszintáz által katalizált zsírsavképződést. A nagy molekulájú polipeptidek hatására, a zsírsavszintáz közreműködésével az agyban, továbbá a tüdőben és májban megindul a zsírsavképződés, mely a C75 vegyülettel gátolható.

Állatkísérletben C75 intraperitonealis bevitele után megkétszereződik a máj malonil-koA-szintje. Hétnapos adagolás során a testsúly – az adag függvényében – gyorsan és jelentősen csökken. A kezelés abbahagyása után a testsúly ismét növekszik. A zsírsavszintézist gátló anyag hatására az étvágy már 20 perc múlva csökken, s a hatás 24 órán át tart. A metabolizmus nem nő. C75-kezeléssel 45%-kal nagyobb testsúly-mérséklődés érhető el, mint az állatok éheztetésével. Toxikus hatást nem tapasztaltak.

Az étvágyat a neuropeptid Y serkenti. C75-adagolásban részesülő állatok neuropeptid Y szintje a hypothalamusban nagyon alacsony. A C75 hatása nem leptindependens, genetikusan elhízott egerek is fogynak a szer hatására, májuk zsírtartalma csökken.

A lipogenezis végtermékei, a zsírsavak nem szignáljai a táplálékfelvételnek, inkább intermedier lépcsőt képeznek. A mediátor a zsírsavszintáz. Ezt valószínűsíti, hogy C75-kezeléssel, a malonil-koA-képződés gátlása mellett is, blokkolható a zsírsavszintáz.

A táplálékfelvételt számos további molekula szabályozza, melyek között kölcsönhatás van. A zsírsavszintáz szerepe valószínűleg igen jelentős. A zsírsavszintázt blokkoló szerek alkalmazásának késői hatásairól, a lipogén szövetek malonil-koA-tartalmának növekedésével összefüggő következményekről nincsenek ismeretek. Hiányoznak a humán vizsgálatok, ill. a C75 egyéb hatásaira és mellékhatásaira vonatkozó megfigyelések.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

Szigetsejt- és őssejt-transzplantáció a diabetes kezelésére. Serup, P., Madsen, O. D., Mandrup-Poulsen, Th. (Department of Developmental Biology,

Hagedorn, Res. Inst., Niels Steensenvej 6, DK-2820 Gentofte, Dánia): Br. Med. J., 2001, *322,* 29–32.

A klinikai összefoglaló jellegű cikkben az ismert dán kutatók abból indulnak ki, hogy becslések szerint 10 év múlva már a diabetesesek száma földünkön meghaladja a 350 milliót és számuk növekedésével együtt a diabetes késői szövődményei is jelentősen fokozódnak. Mindezek igen jelentős terhet jelentenek költségkihatásaikat tekintve is részben a betegre, még inkább a társadalomra nézve. Az egyik legmegfelelőbb módszer lenne a már inzulinhiányossá vált betegek számára inzulint produkáló szigetsejtek transzplantációja. A transzplantáció származhat az emberi pancreas vezetékének sejtjeiből, *foetalis pancreas-őssejtekből, embrionális őssejtekből, klónozással átalakított sejtekből,* de elvileg *sertés szigetsejteiből* is. Az inzulindependens diabetesesek számára az elkövetkezendő 5–10 évben ezek a megoldások minden bizonnyal jelentős számban fognak növekedni.

A továbbiakban a szerzők azzal folytatják fejtegetéseiket, hogy a még jelenleg legnagyobb mértékben használt teljes pancreas-transzplantáció is segítséget jelent az előrehaladott szövődményes és megfelelő anyagcserét más módszerrel már nem biztosítható diabetesesek számára. Azonban a nagy sebészi beavatkozás és a tartós immunszuppresszió bizonyos tekintetben gátat szab ennek a módszernek. Ezért próbálkoznak a már említett szigetsejtes és őssejtes beavatkozások elterjesztésével.

A szigetsejtek transzplantációjánál a donor pancreasából kivett szigetsejteket a kapó portalis vénájába injektálják, s az odatelepített sejtek inzulintermelő működésüket megkezdik és a legfrissebb adatok szerint inzulin adása nélkül is jelentős javulást tudnak előidézni. A szigetsejtek élettartama elég rövid, ezért szóba jött másfajta szigetsejtek és szigetsejteket termelő őssejtek keresése is, amelyekben az immunológiai barrier lényegesen nagyobb, mint az emberből származó graftok esetében. Alighogy elterjedt a sertés pancreasából nyert sejtekkel való próbálkozás, ezt a módszert máris sok kritika érte azért, mert a transzplantációval a sertés endogén retrovírusait is át lehet vinni az emberre.

Előbbre vitték a kérdést azok a vizsgálatok (egyelőre kísérleti jelleggel), amelyek a pancreas ductalis sejtjeinek transzdifferenciációjával kapcsolatosak, de idetartoznak az embrionális őssejtekkel végzett kísérletek, ezek közül a szerzők, elsősorban *Soria és munkatársai* kísérleteit emelik ki, amelyekben egerek embrionális őssejtjeiből kivont inzulint produkáló sejteket – visszaültetve streptozotocinnal diabetesessé tett egerekbe – normalizálni lehet az egerek diabetesét (*Soria B. és mtsai:* Diabetes, 2000, *49,* 157–162.). Legújabban a terápiás klónozást tekintik járható módnak a Dolly-birka nyomán pancreas β-sejtek termelését tekintve az embrionális őssejtekből. Ennek a módszernek a kifejlesztésében látják leginkább a megoldást a közeljövőben.

Iványi János dr.

Dietétika

Az A-vitamin hiánya. Vijayaraghavan, K. (National Institute of Nutrition, Hyderebad, 500007, India): Lancet Perspectives, 2000, *356,* s41.

A fejlődő országokban a gyermekek halálozásának több mint fele a hiányos táplálkozás következménye. A 8 milliós gyermekhalálozás 2,5 millióval lenne csökkenthető az A-vitamin hiányának megelőzésével, és egyben 39–74 millió rokkantságban eltöltött életévet lehetne visszanyerni. 1990-ben a társadalmi produktivitási veszteség, melyet a fehérjemalnutritio, az A-vitamin és a jóddeficiencia, a vashiányos anémia okozott, legalább 50 millió rokkantságmentes életévveszteséget eredményezett. Az A vitamin- és ásványianyag-hiány miatti halálozás, rokkantság, termeléskiesés költsége a GNP 5%-át teszi ki.

Az A-vitamin pótlásának gazdasági haszna a kevésbé fejlett országokban egyértelmű. Indonéziában és Nepálban szerzett tapasztalatok szerint az A-vitamin (illetve a β-karotin)-pótlás javítja a gyermekek túlélési lehetőségét, mintegy 40–50%-kal mérsékli a terhességhez kapcsolódó anyai mortalitást.

Vita folyik arról, hogy milyen stratégiát célszerű alkalmazni az A-vitaminhiány leküzdésére, de annyi kétségtelen, hogy ennek tartósnak kell lennie. Indiában, 1970-ben az iskolába még nem járó gyermekeknél zajlott le egy program a vitaminhiány okozta vakság megelőzésére.

Aggályok merültek fel, hogy ez nem interferál-e az egyidejű kanyaróoltás utáni szerokonverzióval. Jelenleg a vitaminprofilaxis az oltási programhoz kapcsolt, a jobb lefedettség és a monitorozás miatt. Vannak, akik azt javasolják, hogy a 4–6 hónapos gyermekek a polio- vagy DPT-vakcinával együtt kapjanak A-vitamint.

Nagy dózis (100 000 IE, 30 000 μg!) adása 6 hónapon aluli csecsemőknek nem veszélytelen, sőt kisebb dózis (25 000 IE, 7500 μg) is 1–10%-kal növeli a nagykutacs kidomborodását, bár a jelenség átmeneti és reverzíbilis. Meg kell találni a kedvező hatás és a toxicitás közötti egyensúlyt.

Javasolják az otthoni zöldségtermesztést is, mint olcsó módszert, azonban a β-karotin biokonverziója kisebb, mint hitték, elhanyagolható. Vannak azonban olyan megfigyelések is, amelyek szerint a sötétzöld levelű zöldségek 5 g zsírral fogyasztva, emelik a szérum A-vitamin-szintjét. Indiában kedvező tapasztalatokat szereztek a növényi provitaminnal. *[Ref.: A karotin átalakításához fehérje, E-vitamin és zsír egyidejű bevitele szükséges és függ az A-vitamin statustól is, a különbségek nyilvánvalóan ebből adódnak.]* A karotinban gazdag növények bőségesebb fogyasztását, a táplálkozási szokások ilyen irányú változtatását előnyösnek tartják thaiföldi és indiai tapasztalatok alapján. Járható út az élelmiszerek dúsítása (olaj, liszt, nátriumglutamát, a Távol-Keleten közkedvelt ételízesítő), vagy alkalmas étrend-kiegészítők fogyasztása. A túladagolás elkerülésére azonban gondosan ügyelni kell.

Az A-vitamin-hiány eliminálása alapvető egészségügy-ellátási kérdés, a xerophthalmia megelőzése hatalmas pozitívum.

Biró György dr.

A csökkentett nátriumbevitel és a DASH diéta hatása a vérnyomásra. Sacks, F. M. és mtsai (Nutrition Department, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Ave., Boston, MA 02115, Egyesült Államok): N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 3–10.

A munkacsoport 1997-ben (*Appel, L. J. és mtsai:* N. Engl. J. Med., *336,* 1117–1124.) számolt be a DASH diéta (Dietary Approaches to Stop Hypertension) hipertóniásokon tapasztalt jelentős és normotenziósokon észlelt kisebb mértékű vérnyomáscsökkentő hatásáról. A DASH diéta lényege a jelentős zöldség-, főzelék- és gyümölcs-

tartalom (átlagosan naponta 10 egység), csökkentett zsírtartalmú tej- és tejtermék bőséges mennyiségével (naponta 3 egység). *[Ref.: A több országban is alkalmazott élelmiszer-fogyasztási egységek bemutatása terjedelmi okokból itt nem lehetséges, de a táplálkozási tanácsadásban jártas dietetikusok Magyarországon is könnyen meg tudják tanítani a betegeket az egységek fogalmára, alkalmazására.]* A DASH diétához hozzátartozik a teljes őrlésű gabonafélék, baromfihúsok, halak, diófélék és olajos magvak, valamint a hüvelyesek szokásosnál nagyobb mennyiségű fogyasztása, de a szokásosnál jóval kevesebb édesség és cukorban gazdag ital szerepel az étrendben. A fentiek eredményeként jellemző a diétára a csökkentett zsiradék-, telített zsír- és koleszterintartalom (26, illetve 7 energia %, valamint 150 mg/nap), a jelentős kálium-, kalcium- és magnéziumtartalom (4,400, illetve 1260 mg/nap, továbbá 480 mg/nap).

A bevezetőben említett korábbi közleményben a DASH diéta és a kontrollcsoport táplálkozása egyaránt 3 g/nap nátriumot tartalmazott. A jelenlegi cikkben a munkacsoport azokról a tapasztalatokról számol be, amelyeket különböző mennyiségű nátriumot tartalmazó DASH diéták alkalmazása során szereztek.

A DASH diétát crossovex vizsgálatban kéthetes bevezető szakasz után 30–30 napon át alkalmazták 3,5 g/nap, 2,3 g/nap, illetve 1,15 g/nap, azaz „nagy", „közepes" és „kis" nátriumtartalmú változatban. A DASH-csoport és a kontrollcsoport főbb jellemzői közel álltak egymáshoz, vagy egyezőek voltak – az átlagéletkor 47–49 év, a nők aránya 59–54%, a hipertóniások aránya 41%, a szisztolés vérnyomás átlagosan 134 és 135, a diasztolés vérnyomás átlagosan 86 Hgmm, az átlagos testtömegindex 29–30, a DASH és kontrollcsoport létszáma 208, ill. 204 volt. A diéta tartását naponta vezetett táplálkozási napló, valamint a 24 órás vizelettel ürített nátriumtartalom meghatározásával ellenőrizték. A kontroll- és diétás csoportban az energiabevitelt úgy állították be, hogy a résztvevők testsúlya ne változzék a vizsgálati periódusban.

A vizsgálat eredményei jól felhasználhatók a betegségmegelőző egészséges táplálkozás, valamint a hipertónia diétájának kérdéseivel foglalkozók számára.

Az első tapasztalat megfelelt a várakozásnak – mind a diétás, mind a kontrollcsoportban a nátriumbevitel csökkentésével arányosan csökkent a szisztolés és diasztolés vérnyomás. Kitűnt, hogy a kontrollcsoportban kétszer hatásosabb volt a nátriumcsökkentés, mint a DASH diétás csoportban, ennek magyarázata az, hogy a DASH diétát folytatók indulási vérnyomása eleve kisebb volt. A DASH diétát folytatók csoportjában a „nagy", a „közepes", valamint a „kis" nátriumbevitel esetén egyaránt szignifikánsan kisebb volt a szisztolés vérnyomás, továbbá a „nagy" bevitel, valamint a „közepes" nátriumbevitel esetén szignifikánsan kisebb volt a diasztolés vérnyomás a kontrollhoz képest. Kiderült az is, hogy a „kis" nátriumbevitellel együtt alkalmazott DASH diéta nagyobb vérnyomáscsökkenést eredményezett, mint a DASH diéta, vagy a nátriumcsökkentés külön-külön.

A „nagy" nátriumbevitelről a „kis" nátriumbevitelre történő áttérés mind a kontroll, mind a DASH diétás csoportban egyaránt csökkentette a hipertóniások és a normotenziósok szisztolés vérnyomását, ez a hatás nagyobb volt a hipertóniásokban. A DASH diéta és a „kis" nátriumbevitel együttes hatására a hipertóniások szisztolés vérnyomása 11,5 Hgmm-rel, a normotenziósoké 7,1 Hgmm-rel csökkent, a férfiakban 6,8, a nőkben 10,5 Hgmm-es volt a csökkenés. *[Ref.: A referátum elején hivatkozott korábbi közleményben a munkacsoport arról számolt be, hogy a DASH diéta hatására hipertóniásokban 11,4, ill. 5,5 Hgmm-rel csökkent a szisztolés, ill. diasztolés vérnyomás a kontrollhoz képest.]*

A szerzők, összefoglalásként megállapítják, hogy a DASH diéta, kiegészítve csökkentett nátriumbevitellel, jelentős beavatkozás mind a hipertónia kezelésében, mind a megelőzésben, ezért ajánlása indokolt. Hangsúlyozzák ugyanakkor a további vizsgálatok szükségességét ahhoz, hogy a DASH irányelvek szerinti és csökkentett nátriumtartalmú táplálkozás hosszú távú eredményessége is igazolt legyen. *[Ref.: A DASH diéta és az egészséges táplálkozás irányelvei nem különböznek egymástól. Más szóval – az egészséges táplálkozás hatására is várható a vérnyomáscsökkenés és amennyiben ehhez társul az elhízottak fogyása, a dohányzás és a rendszeres alkoholizálás abbahagyása és fokozódik a fizikai aktivitása, akkor számítani lehet a hatásos prevencióra. A DASH diéta, azaz az egészséges táplálkozás irányelvei Magyarországon is elterjeszthetők és megvalósíthatók (lennének), de a kis nátriumbevitel jelenleg nem. Nemcsak az 1,15, hanem a 3,5 g/napos, ún. „nagy" nátriumbevitel elérése is egyelőre az elérhetetlen vágyak birodalmába tartozik. Az 1992–1994-ben végzett táplálkozási vizsgálatban a magyar férfiak átlagos napi nátriumbevitele 8,9, a nőké 6,3 g/nap volt. Az 1985–1988 között végzett Első Magyarországi Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat során 4 g/nap mennyiségnél kisebb nátriumbevitelt a férfiak mindössze 6, a nők 15%-ában lehetett kimutatni. A magyar táplálkozásra (is) jellemző igen nagy nátriumbevitel mintegy kétharmada nem a sózási szokásokból (ami a fogyasztó elhatározásától függően változtatható), hanem az élelmiszerek nátriumtartalmából származik, ez utóbbin pedig csak az élelmiszeripar tud változtatni. Ésszerű, hogy a napi 2 g-os nátriumbevitel elérése a lakosság körében akkor remélhető, ha megvalósul a jelenleginél jóval kisebb nátriumtartalmú élelmiszerek gyártása és forgalmazása.]*

Zajkás Gábor dr.

Lehetséges feladat az elhízás kezelése. Golay, A. (Division of Therapeutic Education for Chronic Diseases, University Hospital Geneva, 1211 Geneva 14, Svájc): Lancet Perspectives, 2000, *356*, s42.

Az utóbbi néhány évben a fejlett és kevésbé fejlett országokban egyaránt drámaian emelkedett az elhízás prevalenciája. Ezzel együtt nőtt a hozzá kapcsolódó morbiditás, az egészségügyi ellátás leterheltsége és romlott az elhízottak életminősége.

A megfelelő kezeléshez négy alapelvet kell figyelembe venni: 1. az elhízást tekintsék betegségnek; 2. vegyék számításba az elhízás következményeit (cardiovascularis és osteoarticularis betegségek, rosszindulatú daganatok, a kockázat kétszeresére–tízszeresére nő); 3. a páciens és a kezelést végző egyaránt higgyen a terápia eredményességében; 4. kognitív és pszichológiai megközelítés, a táplálkozási magatartás átformálása, a ráfordítás-haszon koncepciójának megértése.

Nincs „csoda"-étrend, a drasztikus megszorítás időnkénti nagy evészetet vagy torkoskodást indukál. A testtömeg csökkentése reális legyen (5–10%) és havi 1–2 kg-ot tegyen ki. A túlzott vára-

kozások eredménytelenséget, frusztrációt hoznak. A tudatos táplálkozási magatartás kialakítása testmozgással kombinálva, több mint 50%-ban sikeres 5 év után. A magatartási megközelítés magában foglalja az étkezések átstrukturálását, napi három főétkezéssel és három kisebb étkezéssel. Az utóbbiak az éhségérzet és a nassolás elkerülését szolgálják, ezeket a témákat alaposan meg kell beszélni a pácienssel, különös tekintettel arra, hogyan tudja kivédeni a kevesebb táplálék miatti stresszhelyzeteket.

Fontos az étkezési napló vezetése, amelyből azonosíthatók a provokáló stimulusok. A táplálkozási infomációk terjedjenek ki a rejtett zsírra, a cukrászati készítményekre, az alkoholabúzusra. A páciens kedvenc ételeivel úgy alakítsa étrendjét, hogy minimalizálja az áldozathozatalt és tartósan legyen képes fenntartani helyes táplálkozási attitűdjét. Ehhez kapcsolódik a heti egyszeri-kétszeri testgyakorlás, amelynek a formáját a páciens maga válassza ki. Célszerű utalni például arra, hogy egy szelet csokoládé félórányi sétához elegendő energiát szolgáltat.

A pszichés támogatás a pozitív gondolkodást szolgálja, csökkentse a negatív gondolati elemeket, tegye körültekintőbbé, viszonylagossá, alternatív elemekkel kiegészítette a helyzetmegítélést. A fogyás tartós változásokat kíván a magatartásban és az életstílusban. A páciensnek bizonyos „árat" kell fizetnie a változásokért, de ennek nem szabad túlságosan nagynak lenni, hogy a „hasznot", a pozitív motivációt tartósan meg tudja őrizni. A fokozatos módosítás megelőzheti a visszaeséseket, a yo-yo hatást. A kis előrehaladást újból és újból meg kell erősíteni, hangsúlyozva az elért eredményeket. Tartós siker csak a vázolt komplex megközelítéssel érhető el.

Biró György dr.

Enzymopathiák

Anderson-Fabry-betegség: alfa-galaktozidáz-hiány. Peters, F. P. J., Vermeulen, A. és Kho T. L. (Dept. of Internal Medicine, Maasland Hospital Sittard, 6131 BK Sittard, Netherland, and Dept. of Internal Medicine and Pathology University Hospital Maastricht, Maastricht, Hollandia): Lancet, 2001, *357*, 138–140.

A holland szerzők 63 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik, akit szisztolés zörej kivizsgálása miatt szállítottak kórházba. Az echokardiográfia nem koncentrikus bal kamra-hipertrófiát mutatott, de egyéb rendellenességet nem talált. A koronarográfia koszorúér-betegséget kizárt, vérnyomása normális volt. További vizsgálatokat végeztek végtagi és egész testre kiterjedő teleangiectasiák, továbbá 10–12 éve periódikusan jelentkező kéz- és lábfájdalmai miatt. Szemészeti vizsgálat cornea-homályt és a retina ereinek atípusos lefutását mutatta. A vizeletben kettősen fénytörő zsírmolekulákat figyeltek meg, máltai kereszt elrendezésben. Bőrbiopsziával a felületes kapillárisok tágulatát és lipidlerakódást észleltek az endothelsejtekben. A feltételezett diagnózis: nem klasszikus heterozigóta Fabry-betegség volt, a galaktozidáz A enzim csökkent aktivitása következtében. (A szérumban 42 nmol/h/mg protein volt a talált érték. Normálérték: 50–150 nmol/h/mg protein.) Genetikai vizsgálattal az alfa-galaktozidáz gén egyik alléljének pontmutációját sikerült kimutatni. A beteg ezután tüneti kezelésben részesült acroparesthesiái miatt.

A Fabry-betegség egyike a lizoszomális tárolási kórképeknek, mely az Xq22 lokuszhoz kapcsolódó recesszív elváltozás és az alfa-galaktozidáz lizoszomális hidroláz enzim hiánya jellemzi. Ez az enzimhiány a glikofoszfolipidek fokozódó akkumulációjához vezet az érfali endothel- és simaizomsejtekben, a bőrben, a szívizomban, a cornea hámsejtjeiben, továbbá a vesékben, hasnyálmirigyben, belekben, tüdőkben és számos más szervben. A kórképnek klasszikus homozigóta és nőkben megnyilvánuló heterozigóta formája ismeretes. A klasszikus – férfiakban megjelenő – forma a szívet, veséket, idegrendszert, bőrt, szemeket érinti és gyermek- vagy serdülőkorban manifesztálódik. Klinikai megjelenési formája rendkívül változatos, több mint 110 variánsát írták le. A klasszikus forma prevalenciája 40 000-re egy eset. Ugyanakkor lehetséges, hogy az atípusos variánsok ennél lényegesen gyakoribbak. Japán észlelés szerint a bal kamra-hipertrófiás betegek 3%-ának volt Fabry-betegsége. A nők körében leírt atípusos heterozigóta forma későbbi életkorban manifesztálódik, enyhébb klinikai lefolyást mutat, mint a bemutatott eset is. A fenotipikus variáció klasszikus és atípusos formában nem tisztázott, de kapcsolódhat az AB és B vércsoportokhoz. Az idetartozó betegek súlyosabb klinikai képet mutatnak, talán a specifikusan a B vércsoporthoz kötött glikoszfingolipid kóros felhalmozódása miatt. Ezen anyag akkumulációja kiterjedt érkárosodáshoz, az érlumen beszűküléséhez, szívinfarktushoz, esetenként aneurysma-szerű tágulatokhoz vezethet.

A klasszikus Fabry-betegséget a pozitív családi anamnézis mellett elsősorban teleangiectasiák, corneadystrophia jellemzi. A bizonyítást a bőr, endothelium és simaizomsejtekben észlelt lipid lerakódása igazolja. Heterozigóta formákban a cornealis dystrophia, ill. az angiokeratoma a leggyakoribb tünet. Természetesen a kórismét az alfa-galaktozidáz enzim alacsony aktivitása is bizonyíthatja, bár ennek diagnosztikus értéke heterozigóta nőkben kevésbé kórjelző.

A halált felnőttekben a kiterjedt érelváltozások, szív, vese vagy agyi manifesztációi okozzák.

Oki kezelés egyelőre nem ismeretes, bár enzimpótlás tisztított készítménnyel bíztató eredményt adott. Hasonlóan bíztató lehet az enzim stabilizációja egy enzimgátló készítménnyel, az 1-deoxi-galactonojirimycinnel. A génterápia megkísérlésén kívül jó eredményt adott alfa-galaktozidáz-A gén knock out egerekben a csontvelő-átültetés.

A szerzők táblázatban ismertetik a klasszikus, az atípusos és a heterozigóta formák tüneteit. A klasszikus formában a szív elváltozásai (ischaemia, infarktus, dilatáció, ritmuszavarok, dekompenzáció) mellett a központi idegrendszer, a vesék, a gastrointestinalis vérzések a legsúlyosabbak, ugyanakkor a szem és a bőr elváltozásai lehetnek diagnosztikus értékűek. Az atípusos formában fenti tünetek mellett acroparaesthesiák hívhatják fel a figyelmet a betegségre. A heterozigóta formában a szem- és bőrelváltozások a leggyakoribb tünetek.

Végül röviden ismertetik a brit Anderson és a német Fabry életrajzi adatait. Mindketten a XIX. század végén működtek. Érdekes, hogy egy év különbséggel mutattak be ebben a betegségben szenvedő betegeket. Anderson 1897-ben a Dermatológiai Társaság londoni ülésén egy 39 éves szobafestőt prezentált, akinek fehérjevizelése, teleangiectasiái, nyiroködémája, ujjdeformításai voltak. Fabry egy évvel később Dortmundban hasonló tünetekkel járó kórformát mutatott be egy 13 éves fiúban. Ezért úgy vélik, hogy az eddig jobbára csak Fabry-betegségként ismert kórképet helyesebb lenne Anderson–Fabry-kórformának nevezni.

Halmos Tamás dr.

Fog- és szájbetegségek

Down-kóros betegek fájdalomküszöbe és fájdalomlokalizációs képessége. Hennequin, M., Morin, C., Feine, J. S. (Laboratoire de Physiologie Orofaciale, Faculté de Chirurgie Dentaire, Université d'Avergne, Clermont-Ferrand, Franciaország): Lancet, 2000, *356*, 1882–1887.

Kelet-Franciaországban a Down-kóros betegek előfordulási aránya 16,6/10 000 lakosra számítva. A betegség praenatalis diagnózisa évek óta lehetséges, az előfordulási arány mégsem csökken, sőt emelkedik. Ez az emelkedés a szülő nők magasabb életkorának és a fejlett országok egyre jobb orvosi ellátottságának köszönhető.

A Down-kóros betegek fokozott orvosi segítségre szorulnak, mert körükben több leukémia, cardiovascularis betegség, bőrgyógyászati, ortopédiai probléma fordul elő stb. Ezeknek a betegségeknek a kezelése gyakran fájdalmas. Ilyen körülmények között a speciális fájdalomreakciók pontos ismerete fontos mind a beteg, mind a kezelőszemélyzet számára. Különböző felmérések bizonyították már, hogy a mentálisan retardált egyének a fájdalomra jóval később reagálnak, mint a normálpopuláció. Előző megfigyelések szerint, már a csecsemőknek is valamivel hosszabb időre van szükségük, hogy sírással jelezzék, ha fájdalmas inger éri őket; ez az idő egyéves korukra hosszabb lesz, majd idősebb Down-kóros betegek már nem is hangokkal, csak mozgással, grimaszokkal, légzési szünetekkel jeleznek.

Az ismertetésre kerülő munka célja Down-kóros betegek fájdalom-ingerküszöbének és fájdalomlokalizációs képességének összehasonlítása egészséges egyénekével.

A klinikai felmérést egy francia fogászati rendelésen, egy év alatt jelentkező Down-kóros betegeken és a hozzájuk hasonlítható normálpopuláción végezték. Összesen 26 beteget és 75 kontrollszemélyt vontak be a vizsgálatba.

Olyan betegeket vizsgáltak, akikkel szóban megértethették a „játék" lényegét. A halántékon, az arcon, a szájüregben, az ujjakon és a csuklón enyhe hideg ingert alkalmaztak. Mérték a reakcióidőt és a lokalizáció pontosságát. A kapott értékeket statisztikailag feldolgozták.

Az eredmények alapján bizonyítható volt, hogy a Down-kóros betegek medián latenciaideje lényegesen hosszabb, mint az egészséges kontrolloké. A fájdalomlokalizáció a kézen, a szájban és az arcon volt szignifikánsan rosszabb.

A magasabb fájdalom-ingerküszöböt és az ingerek lokalizációs képességének gyengébb voltát, a fájdalomtranszmisszió lelassulása, a fájdalom integrációs képességének csökkenése és a lelassult motoros válasz magyarázza. Az a hipotézis, hogy a Down-kóros betegek fájdalomérzete lecsökkent, tehát bizonyos fájdalmas beavatkozások esetén nincs, vagy alig van szükségük analgetikumokra, semmiképpen nem helyes. Csupán a fájdalomra adott válasz késik.

Mindez, felhívja a figyelmet arra, hogy a Down-kóros beteggel foglalkozóknak tudatában kell lenni annak, hogy betegeiknek a fájdalomra adott válasza lassúbb, mint az egészséges egyéneké. Így minden fájdalommal járó kezelés esetében, óvatosabban kell eljárniuk.

Szabó György dr.

A korán kezdődő parodontitis adjuváns antibiotikus kezelése egy kétlépéses kezelési koncepció keretében. A parodontopatogén baktériumok eradikációjának stratégiája. Sigusch, B., Pfister, W., Klinger, G. és mtsa (Friedrich–Schiller Egyetem, Jena, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1186–1191.

A fogágygyulladás gyakori megbetegedése a fogak tartószöveteinek. A gyulladást olyan Gram-negatív anaerob parodotopatogén baktériumok, mint például a Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus, Actinobacillus actinomycetemcomitans okozzák. Ezek a baktériumok (lipopoliszacharidjaik) mechanikai behatásokra (rágás, fogtisztítás, fogorvosi beavatkozások) rendszeresen a fogágy szöveteibe, innen a keringésbe jutnak. Arterioslerosis kialakulását eredményezhetik, így szerepük lehet többek között a myocardialis infarctus kialakulásában is.

Ha pedig a fogágygyulladás, illetve az ezt okozó baktériumok, bakteriális gócok a cardiovascularis megbetegedések kockázati tényezői, akkor sürgős szükség van a betegséggel, illetve annak kezelésével kapcsolatos eddigi álláspontnak, gyakorlatnak a megváltoztatására.

Nyilvánvaló, hogy a parodontalis tasakokban az alapos mechanikai kezelést követően is maradnak baktériumok, ezért ésszerűnek tűnik a mechanikai és az antibiotikus kezelés kombinálása.

A szerzők ezt egy kétlépéses kezelési koncepció keretében látják megvalósíthatónak. Az első lépés a motiválás-instruálás, a supra- és a subgingivalis baktériumok eltávolítása a fogakról. A második lépés a gyökérfelszínek alapos, kézi műszerrel történő lesimítása, amit antibiotikum-adagolással egészítenek ki.

Vizsgálatukat 36 (24 nő, 12 férfi) korán kezdődő parodontitisben szenvedő 31,4 év átlagéletkorú betegen végezték, akik a megelőző 1 év folyamán nem részesültek antibiotikus kezelésben. A kísérlet kezdetén, az első terápiás lépést követően 3 héttel, a másodikat követően 6, 24 és 48 hónappal klinikai (plakk, ínyvérzés, szondázási mélység, klinikai tapadásveszteség) radiológiai (Ortopantomográf, hosszú kónusz módszer), mikrobiológiai (Porphyromonas gingivalis, A. actinomycotemcomitans) vizsgálatokat végeztek. Három csoportot képeztek, melyek közül az első (14 beteg) a mechanikai kezelés kiegészítéseként 2 × 500 mg/die metronidazolt, a második (12) beteg 1 × 200 mg/die doxycyclint kapott, több mint 8 napon át.

A kontrollcsoport (10 beteg) csak mechanikai kezelésben részesült.

Három héttel az első terápiás lépést követően a plakk és az ínyvérzési értékek mindhárom csoportban szignifikáns csökkenést mutattak a kiindulási értékhez képest. A többi paraméter nem mutatott jelentős változást.

Hat hónappal a második terápiás lépést követően, a szondázási mélység és a klinikai tapadásveszteség mindhárom csoportban szignifikáns javulását észlelték, ezeken belül jelentősebbet a két antibiotikumot kapó csoportban. 24 és 48 hónap után ezek az értékek a metronidazol-csoportban, szemben a doxycyclin- és a kontrollcsoporttal, jelentősen jobbak voltak.

A metronidazol-csoportban a 6, 24 és 48 hónapos kontroll nem mutatta ki a vizsgált patogéneket. A doxycyclin-csoportban 16–33%-ban, a kontrollcsoportban 16–72%-ban voltak kimutathatók a patogének.

A vertikális csontdefektusok is jelentős javulást mutattak a metronidazol-csoportban a másik két csoporttal szemben.

A korán kezdődő parodontitis kezelésének kétlépéses koncepciója a mechanikai kezelést metronidazollal kiegészítve eliminálja a két vizsgált parodontopatogén kórokozót és a klinikai paraméterek jelentős javulását eredményezi. A fogorvos így fontos szerepet játszhat a cardiovascularis betegségek kockázatának csökkentésében.

[Ref.: Az elmúlt tíz év kutatási eredményei azt mutatják, hogy a parodontalis és a periapicalis gyulladást okozó baktériumflóra szerepet játszik az arteriosclerosis kialakulásában, így ezek – többek között – a cardiovascularis megbetegedések fontos kockázati tényezői. Ez sürgetővé teszi, hogy a fogorvosok az eddigitől sokkal nagyobb hangsúlyt helyezzenek a fenti betegségek megelőzésére, kezelésére, javuljon az általános orvosok és a fogorvosok együttműködése és végül, de nem utolsósorban az egészségügy irányítóinak át kellene gondolni a fogorvosi ellátás finanszírozásával kapcsolatos jelenlegi álláspontjukat.]

Keszthelyi Gusztáv dr.

Foglalkozás-egészségügy

Hepatitis C-vírus átvitele egy betegről öt másikra, aneszteziológiai asszisztens közvetítésével. Ross, R. S., Viazov, S., Gross, T. és mtsai (Institute of Virology, National Reference Center for Hepatitis C, University of Essen, Hufelandstr. 55., D-45122 Essen, Németország, Stefan.ross@uni-essen.de): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1851–1854.

A hepatitis C-vírus (HCV)-fertőzés megelőzése és kezelése továbbra is jelentős kihívás. A fertőzés fő forrása korábban a fertőzött vér vagy vérkészítmény volt, manapság az intravénás kábítószerezés. Az esetek 90%-ában mutatható ki rizikófaktor. A HCV átvitelének egyik lehetséges módja a fertőzött egészségügyi személlyel való érintkezés az ellátás során. Az ilyen fertőzési út igen ritka, a legtöbb esetben a vírushordozó sebész a fertőzőforrás. A szerzők egy megyei kórházban észlelt HVC-járvány kivizsgálásáról és az annak kapcsán felderített valószínű fertőzési folyamatról számolnak be.

A vizsgálatot 1998. július 1. és október 31. között 3 betegnél klinikai tünetekkel járó HCV-fertőzés miatt kezdték. A betegek közös vonása volt, hogy műtéten estek át a megbetegedés jelentkezése előtt 6–18 héttel. Elfogadott vizsgálati protokoll és az érintett személyek írásos beleegyezése után részletes anamnézis (előző műtétek, hepatitis, rizikófaktorok) felvétele történt, majd retrospektíven az összes, január és július között műtéten átesett beteg vizsgálata következett. Az adott időszakban operáltak közül 904 volt a vizsgálat idején életben, közülük 833 esetben végeztek ellenanyagszűrést és RNS-vizsgálatot. A kórházat, különösképpen a műtétes részlegeket a higiéniás és munkaegészségügyi szolgálat vizsgálta (infekciókontroll, HCV-antitestek kimutatása).

HCV-viraemiát 6 betegnél találtak, őket a műtétek időrendjében számozták. Az 1. beteg HCV-fertőzését 1996-ban fedezték fel, valószínűleg 1980-ban, szívbillentyű-beültetés során kapott vérkészítménytől fertőződött. A 2., 3. és 6. betegnek volt heveny, icterusszal járó hepatitise 6–18 héttel a műtétje után, a 4. és 5. beteg aszimptomatikus maradt. Csak az 1. beteg kapott valaha is vérkészítményt, a többiek esetében egyetlen rizikófaktor sem volt kimutatható, egymással sohasem érintkeztek.

A kórházi dolgozók vizsgálata kapcsán egy aneszteziológiai asszisztensnél volt HCV-antitest kimutatható. Ő részt vett mind a hat műtétben. 1998. február végén HCV-negatív volt, de júniusban sárgasággal járó hepatitis C-betegsége zajlott. Azonkívül, hogy foglalkozása által fertőzésnek volt kitéve, HCV rizikófaktora nem volt. Általában nem hordott kesztyűt, mivel szerinte csökkentette a tapintási érzékét. A vizsgált időszakban a jobb kéz középső ujjának mediális oldalán vérző sebe volt, melyre 3–4 napig kötést tett, de később annak ellenére nem kötötte be, hogy továbbra is nedvedzett.

A HCV hipervariábilis régiójának analízise során megállapították, hogy a betegek és az asszisztens ugyanattól a vírustól fertőződtek.

A fenti vizsgálatokkal azonosították mind a kiindulási pontot, mind a fertőzés terjedésének útját. A fertőzés átadásának egyetlen azonosítható feltétele az asszisztens bőrsebe. Mivel az 1. betegben igen magas volt a HCV-RNS plazmaszintje, csekély mennyiségű vér vagy sebváladék elegendő volt az átvitelhez. A betegek az asszisztens láthatatlan mennyiségű vérétől vagy sebváladékától az intubáció során keletkezett nyálkahártya-sérüléseken vagy az artériás és vénás kanülökön keresztül fertőződhettek.

Darvas Katalin dr.
Molnár Zsuzsanna dr.

Gasztroenterológia

A gyulladásos bélbetegségek kutatásának kilátásai. Blumberg, R. S. és mtsa (Gastroenterology Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston): JAMA, 2001, *285*, 643.

A colitis ulcerosa (c. u.) a colon superficialis ulceratív betegsége. A morbus Crohn (m. C.) a béltraktus bármely, de főleg az ileumot és a colont érintő transmuralis granulomatosis. Mindkettő idült, gyulladásos, visszaeső és remittáló állapot, korán kezdődik, soká tart és rákra hajlamosít. Az urbanizálódott területeken a c. u. gyakorisága 6–12/100 000, az m. C.-é 5–7/100 000.

A c. u. és az m. C. genetikai és környezeti, urbanizációs tényezők hatásának a következménye, a mucosa rendellenes immunműködésével. A patogenezisből az infekciót sem tudjuk teljesen kizárni. Az m. C. túlzott TH1-, a c. u. túlzott TH2-antitest-válasz. A különböző zavarok a mucosa gyulladását okozzák. Az m. C.-t a TNF-alfát blokkoló anti-TNF-antitesttel vagy szolúbilis TNF-receptorral kezeljük.

A környezeti, urbanizációs hatásokra utal, hogy gyulladásos bélbetegség azokban lép fel, akikben a T-sejtek még nem találkoztak szuppresszor tényezők termelését kiváltó, „lézengő" mikrobális elemekkel. E tekintetben a c. u. és az m. C. a megváltozott környezetben történt hibás alkalmazkodás.

Kollár Lajos dr.

A gyakorlat kérdései

Életmódot formáló gyógyszerek. Gilbert, D., Walley, T., New, B. (Office for Public Management, 252b Gray's Inn Road, London, WC 1X 8JT, Anglia): BMJ, 2000, *321*, 1341–1344.

A sildenafilt és az orlistatot, amelyeket erectilis dysfunctio, ill. obesitas kezelésére írnak fel, a közbeszédben életmódot, -vitelt formáló gyógyszereknek nevezik. Noha ez a jellemzés eljelentéktelenít olyan orvosi feltételeket, amelyekre e gyógyszereket javallják; ezen gyógyszerek némelyikének indikációját nem annyira a betegség feltételei, mint inkább a személyes igény indokolják. Azt ugyanis nehéz definiálni, hogy mit értsünk az életmódgyógyszerek terminusán; mi az, ami

nem az egészségről gondoskodás, hanem a személyes felelősség szféráján belül van, ami függhet akár egy potenciális betegtől, akár egy potenciális vásárlótól.

E dolgozat munkadefinícióját tehát lehet úgy értelmezni, hogy a gyógyszereket nem egészségi okok miatt használják és úgy is, hogy olyan problémák esetén alkalmazzák, amelyek az egészség és a jólét érzés határán vannak. Hogy hol lehet meghúzni a határt az életvitel céljai és a legitim gyógyászati felhasználás között: ez élénken vitatható.

Az életmód-gyógyszereket úgy tervezik, hogy az életmódbeli kívánságok és az egészségi szükségletek között álljanak. Az életmódbeli kívánságok, óhajok akkor válnak egészségi problémává, amikor egy biomedicinális ok (például biokémiai vagy genetikai faktor) folytán problematikussá válik a gyógyszerek alkalmazása.

Ahogyan az életmódbeli kívánság egészségi szükségletté konvertálható, úgy válik a gyógyszeripar kulcsszereplővé a medikalizáció folyamatában. Természetesen az új gyógyszer kifejlesztését a profitszerzés erősebben ösztönzi, mint az egészségi szükségletek. Ha egy kifejlesztett gyógyszer alkalmasnak mutatkozik, a gyógyszer-ipari társaságok arra törekednek, hogy mind a potenciális betegek, mind a doktorok szemléletében újrafogalmazódjék a betegség (jellege), átfordítva az óhajokat az egészségi gondoskodás, ellátás problémájává; majd úgy mutatják be, mint elsősorban gyógyszeres kezelést igénylő kórformát.

Bár a hirdetés – közvetlenül a fogyasztónak címezve – tiltott az Európai Unióban, a társaságok képesek a megcélzott betegcsoportoknak indirekt módon, a betegségén keresztül tudatosan kampányolni, például az információs anyagok finanszírozásával és a sajtóbeli közzététellel.

A téma egyik kulcskérdése az, hogy ezeket a gyógyszereket ki fizeti meg, a társadalombiztosítás vagy a magánbiztosítók. Minthogy az egészségbiztosítás büdzséje majdnem mindenütt túlfeszített, ezeknek a gyógyszereknek a pénzügyi fedezetét elkerülhetetlenül más kezelések, vizsgálatok bekerülései limitálják. Ezt jelzi az is, hogy a nemzeti egészségbiztosítási rendszerben a sildenafil és az orlistat aktuális árából még csak annak töredékét térítik meg. Mindenesetre, az első ellátási csoportok és megbízottak rendelkeznének az egybevont költségvetési összegekkel, amelyre fenyegető veszélyt jelentene, ha az életmód-gyógyszerek széles körű rendelése indulna meg, ez ugyanis aláásná az eü. kormányzat terveit.

A téma tárgyalása – noha a politikusok teszik zavarossá – ésszerű és fontos. Az eü. államtitkár mondta azt, hogy „az impotencia önmagában sohasem veszélyezteti az életet, vagy okoz fizikai fájdalmat, kivételes körülmények között azonban lelki megbetegedést okozhat. Nem indokolt ugyanakkor, hogy prioritása legyen, mondjuk... a rákkal, a szív- vagy mentális betegségekkel szemben."

A Nemzeti Egészségi Szolgálat (NHS) már finanszírozott néhány gyógyszert, amelyek sem az élet védelmét, sem a fájdalomcsökkentést nem szolgálták, de amelyek jótéteményt jelentenek a személynek és a társadalomnak, továbbá az elfogadott orvosi gyakorlat részévé váltak. Ilyenek például az orális fogamzásgátlók. A múltban a NHS általában fizetett majdnem minden védjegyzett gyógyszert, amit az orvosok, belátásuk szerint írtak fel. Néhány gyógyszert speciális korlátozás alá vontak a felírásnál, másokat kizártak a rendelhetők közül, mint például a minoxidilt hajhullás esetében.

Az életvitel gyógyszerei most kedvező alkalmat nyújtanak az egészségügynek, hogy újragondolja az orvosi szükségletek filozófiáját, ami az eljárások koordinálásának útjára vezethet és új konstrukciójú szolgáltatásokat indíthatnak. Most szükséges létrehozni világos alapelveket és mechanizmusokat, továbbá foglalkozni kell ezek következményeivel, mert az eddigi ad hoc megoldások a jövőben nem fogadhatók el.

A gyógyszer-védjegyzési procedúrának biztosítania kell, hogy a gyógyszer megfeleljen a hatékonysági, biztonsági és minőségi vizsgálatokon; ez azonban nem érinti az árát, a megállapított ár hatékonyságát vagy a gyógyszer iránt jelentkező szükségletet, végeredményben az egészségügyi ellátás gazdasági részét, az egészséggazdaságot, annak ellenére, hogy az életminőség által meghatározott mértékben vesz részt mind a betegek, mind a polgárok egészségének és ezáltal társadalmilag hasznos élettevékenységének javításában.

Az adagolás az élet valósága, realitása és így minden egészségi szolgáltatás része, noha a juttatás adagoltsága nem mindig szembetűnő, érzékelhető. Véleményünk szerint az adagolásnak nyíltnak, rendszeresnek és demokratikusnak kell lennie. Az adagolást két szinten kell megfontolnia: a) mit kellene adagolni, azaz mi a csomagolása vagy sorozata a vizsgálatnak, kezelésnek vagy szolgáltatásnak, ami megfelelőnek tartható és b) ki kapna prioritást a megfelelő tevékenységre? Bizonyos visszautasító megfontolások – az életmód-gyógyszerek ellátása tekintetében – sérthetik egyes speciális betegcsoportok érdekeit, például a diabetesben szenvedőkét, akiknek erectilis dysfunctiója betegségükből következik. Ezért a jogosultságot az egyéni szükségletek szintjén is meg kell határozni. Felhívjuk a figyelmet a szükségletekhez kapcsolódó karakterisztikára, ami lehet a betegség elterjedtsége, a gyógyszer hatékonysága és az árhatékonyság. Ugyanakkor megismételjük: a szükséges „kell"-t és az óhaj-igényt nehéz volna különválasztani.

Az adagolás törvényes, minthogy azonban ellentmondásos, állandó nyilvános viták témája. Sztereotíp jelenség, hogy a nyilvánosság nem eléggé informált, vagy nem túlságosan emberbarát ahhoz, hogy támogassa a helyes álláspontot nehéz döntéseknél. A nyilvánosság sokkal érzékenyebb arra, hogyan, kinek, miképpen vannak kiadva az opciók. Reméljük, hogy a közvélemény – amit gyakran megvádolnak túlzott elvárásai miatt – érzékeny megoldást talál majd az életmód-gyógyszerek dilemmájára.

A jövőt illetően, többféle racionális megközelítést kell keresni a reorganizációra, vagy a szolgáltatások nyílt korlátozására. Az ipar egyes szekciói által támogatott megoldás megváltoztatná az ellátás szerkezetét, mert több pénzzel járulna hozzá, mint a magánszemélyek. Ennek a modellnek tehát magában kellene foglalnia azt a biztosítékot, hogy kizárná a szegények elleni diszkriminációt.

Társadalmi vitát kellene indítani arról, hogyan lehetne alakítani az egészségi ellátás jövőjét, középpontban az újraértékelő, reprioritizáló és továbbfejlesztő tevékenységgel, annak ismeretében is, hogy az egészségi ellátási rendszer mekkora költséggel, mire képes. Ha ugyanis ez nem történik meg, a medikalizáció és az új technológia felül fogja múlni az intézmények irányító és ellenőrző tevékenységét. Mindazonáltal a dolgozatban megjelenített viták és lehetséges erőpróbák mellett nem szabad megkerülni azt a tényt sem, hogy az egészségi ellátásban a

minőség és hozzáférhetőség alapvető követelmény.

Makay Sándor dr.

Intenzív betegellátás

Több szervet érintő toxikus sokk-szindróma. Weitz, G., Djonlagic, H. és mtsai (Intensivstation, Med. Univ. Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1530–1534.

A 18 éves diáklányt exszikkált állapotban, keringési zavarral, akut veseelégtelenség diagnózisával helyezték át a klinikára.

A kórházban felvett anamnézisében korábbi komolyabb megbetegedés nem szerepelt. A kórházi felvételt megelőző 3 napban súlyosabb panaszai voltak: fej- és végtagfájdalmak, ortosztatikus keringési zavar, magas láz, hányás, hasmenés. Vérnyomása 55/35 Hgmm, pulzusa 130/perc volt, szomnolens állapotban volt, meningismust és testszerte finomfoltos exanthemákat is észleltek. A hasi ultrahangvizsgálat a jobb oldali iliacalis térségben térszűkületet mutatott. Menstruációs ciklusa a kórházi felvétel előtti napon fejeződött be. Menstruációja alatt – naponkénti váltással – rendszeresen használt tampont.

A klinikára történt átvételekor még szomnolens állapotban volt, de vérnyomása már kissé emelkedett (RR: 90/60), és a pulzusszám is mérséklődött (104/perc). Egyéb fizikális leletei nem változtak; enyhe icterus alakult ki és nyelve is feltűnően piros volt. A nőgyógyászati vizsgálat során feltűnt a hüvely-nyálkahártya vörössége.

Anuriája és leletei alapján elsősorban szeptikus sokkra és heveny veseelégtelenségre gondoltak, ezért az intenzív terápiás osztályra helyezték, ahol a meningoencephalitist liquor- és koponya-CT-vizsgálatokkal kizárták.

Laboratóriumi leleteiből: a szérum Ca- és Mg-értéke alacsonyabb volt, a többi elektrolit értéke nem mutatott eltérést. A szérumkreatinin és C-reaktív protein szintje magasabb, az összfehérje és az albumin értéke pedig alacsonyabb volt.

A hüvelykenetben béta streptococcus és Staphylococcus aureust, a hüvelyben egy tampont (ezt eltávolították) találtak.

A mellkas-röntgen mindkét tüdőmező fedettségét mutatta. A megismételt ultrahang során a máj megnagyobbodását észlelték, de sem a vese nagyságában és parenchymás állományában eltérést nem találtak.

Az első ultrahangvizsgálat során leírt j. o. hasi eltérés a vizsgálat ismétlésekor a j. o. ovarium mellett inhomogén, 2 1/2 × 2 1/2 × 3 1/2 cm nagyságú árnyéknak bizonyult. A tuboovarialis tályog kizárására végzett laparoszkópia során ez haematomának bizonyult.

A vizsgálati leletek alapján igen hamar elvetették a szepszis gyanúját és a kórképet egyértelműen TSS (toxikus sokk-szindrómának) tartották. Ha a TSS több szervet érint, differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a bakteriális szepszist kell kizárni. Ezért esetükben a tüneti kezeléssel egyidőben széles spektrumú antibiotikus kezelést is kezdtek (Ciprofloxacin, Metroindazol és Teicoplanin). Tüneti kezelésként Furosemidet, Dopamint, infúziókat kapott; orrszondán keresztül oxigént is adtak.

A beteg állapota gyorsan javult, a 9. napon gyakorlatilag gyógyult.

Az esetismertetés kapcsán hangsúlyozzák, hogy a menstruációs ciklushoz kapcsolódó TSS gyakoribb, mint korábban feltételezték és lefolyása általában súlyos (mortalitása 2–5%).

A TSS-t szuperantigénként viselkedő toxinok okozzák, a T-sejtek poliklonális stimulálásával. Elsősorban staphylococcusok, majd streptococcusok, ritkábban más baktériumok, sőt vírusok vagy toxoplasmák is okozhatják.

A TSS kezelése elsősorban tüneti. Az előtérben a sokk kezelése áll (infúziók, katecholaminok). Az antibiotikus kezelésnél a staphylococcusokra hatókat kell előnyben részesíteni. Hangsúlyozzák a toxinképződést is gátló Clindamycin jelentőségét.

A recidívaveszélyt csökkentendő, ajánlott a hüvelyi tampon használat szüneteltetése (csak akkor szabad folytatni, ha már a toxin–sokk-szindróma-toxin 1 antitest szintje a szérumban nem mérhető).

Nagy Gábor dr.

Kórélettan

A csirkeleves gátolja a neutrofilek kemotaxisát in vitro. Rennard, B. O. és mtsai (985125 Nebraska Med. Ctr., Omaha, NE 68198-5125): Chest, 2000, *118*, 1150.

A sok évszázados megfigyelés szerint a csirkehúsleves megkönnyíti a megfázás lefolyását. A megfázás a rhino- és egyéb vírusok által okozott, citokinkaszkáddal, a neutrofileknek a légúti hámsejtekbe áramlásával jellemzett folyamat. A csirkeleves javíthatja a hidratáltságot, esetleg citotoxikus a mikroorganizmusokra és befolyásolhatja a gyulladásos folyamatok mechanizmusát. E vizsgálat a kemotaxis tanulmányozását tűzte ki célként, egészséges személyek fehérvérsejtjein.

A párolt tyúkot vagy sült csirkét hideg vízzel felöntve, forrásba hozták, majd a csirkeszárnyat, hagymát, burgonyát, paszternákot, fehérrépát és sárgarépát hozzátéve, másfél órán át főzték. A felszínéről lefölözték a zsírt, majd hozzátették a zellert és petrezselymet. További 45 perces főzés után a zöldségeket felaprították vagy paszírozták, a lével összekeverés után ízesítették sóval-borssal, macesz-gombócot tettek hozzá. (A húst nem használták a vizsgálatban, csirke-parmezán készítését javasolják belőle.) Az előállítási folyamat 19 fázisában vett mintákat vizsgálták, valamennyit 1:100-szoros hígításban. Zimozan-aktivált szérum volt a pozitív kemoattraktáns.

A fenti recept szerint készült lé mellett 13, az élelmiszerüzletben kapható leveskészítményt, köztük „Nagymami receptjét" is megvizsgálták, ezek közül ötnek a hatásossága volt gyengébb.

A csirkeleves minden összetevője, minden mintája gátolta a neutrofilsejtek vándorlását s ez a hatás akkor volt a legnagyobb mértékű, ha a levet direkt a fehérvérsejtekhez adták hozzá. Centrifugálás után a felülúszó is megtartotta ezt a hatást, ahogy a húsleves egyes anyagai is. A nyers összetevők kemotaxist fékező hatása sokkal gyengébb volt. A citotoxicitást a tripán-kék festék módszerrel kizárták.

Az 1:200-as hígítású leves is gátolta a kemotaxist, ez a koncentráció hasonlítható ahhoz, ha egy 70 kg-os személy 3–4 dl levest fogyaszt.

Mit sem tudunk a hatóanyagokról, de az eredmény igazolni látszik egy ősi tapasztalatot.

Apor Péter dr.

Közegészségügy, járványügy

Epidemiológiai bizonyíték a mobiltelefon egészséget veszélyeztető hatására. Rothman, K. J. (Epidemiology Research Institute, One Newton Excentive Park,

Newton Lower Fulls, MA D2462-1450, USA): Lancet, 2000, *356*, 1837–1840.

Néhány éve a világ népességének lényeges része alkalmazza azt az új technikát, aminek következtében egy kis rádióadót helyez a fejére, esetleg néhány órára naponta. Bár nem mindegyik modell helyezi az antennát közel a fejhez, ez a kézben tartott modell terjedt el és lett fokozatosan olcsóbb, mivel a technológia nem igényel nagy, bonyolult beruházást. A mobiltelefon rádiófrekvenciát (RF) továbbít a közvetítőállomások (relay station) közelében. Ha az RF hullám kapcsolatba kerül egy vízmolekulával, átvisz energiát a molekulának, mint ahogy ez a mikrohullámú sütőben történik. A mikrohullámú sütő nem veszélyezteti az egészséget, de más forrásból eredő mikrohullámok okozhatnak, például hályogot azoknak, akiknek corneája figyelmetlenül veszélynek van kitéve.

A mobiltelefon alacsony intenzitású RF-t továbbít, a szövetekre gyakorolt hőhatás nem nagyobb, mint 0,1 °C a legnagyobb energiájú modellek esetén. Az alacsony frekvenciájú elektromágneses (ELF) tér egészségkárosító hatásának vizsgálata ellentmondó eredményeket adott. Van ugyan hasonlóság az alacsony frekvenciájú elektromágneses térnek és RF-nek kitett vizsgálatok között, a különbségek mégis nagyobbak, mint a hasonlóságok.

Az ELF hatása általában folyamatos, hosszabb időn keresztül fennáll, de a teljes testre hat. Az RF hatása időnként jelentkezik (telefonhívás), amiről az egyén tudomást szerez, az esemény mérhető és a kézi telefonok szorosan a fejre irányulnak. Ezen különbségek alapján az RF hatása könnyebben értékelhető, ismertek a kockázatnak kitettek, s rangsorolhatók a behatás mennyisége szerint. Ugyanakkor feltételezhetők az esetlegesen érintett szövetek is. A gyakori technológiai változtatások azonban nehezítik az epidemiológiai értékelést.

Tumorképződés. Az RF egészségkárosító hatására elsősorban az ionizáló sugarak karcinogén hatása miatti félelem hívta fel a figyelmet, kevésbé az RF-vel kapcsolatos megfigyelések. Elsődlegesen az agyi carcinomára irányult a figyelem, majd más tumorokra, beleértve a 8. agyideg neurinomáját és a nyálmirigy rosszindulatú daganatát. A RF és a tumoros megbetegedések összefüggésének irodalmát a Medline és a 2000-ben tartott konferencia („Stewart report") foglalja össze. A Stewart report az interneten érhető el: www.iegmp. org. uk. Mivel a mobiltelefon használata aránylag újkeletű, a rákot okozó hatás – ha egyáltalán van ilyen – csak hosszabb idő után jelentkezhet. A foglalkozással vagy a szokással összefüggő RF-expozícióval és rákkockázattal foglalkozó hét kutatás eredményét bemutató táblázat adatai szerint, a RF-expozíciónak kitett személyek és rádióamatőrök tumormortalitási vizsgálati eredményei jelentősen különböztek egymástól. (Követségi, katonai, rádióamatőr személyek vizsgálata alapján.) A foglalkozással kapcsolatos vizsgálatok nem adnak támpontot a mobiltelefonnal kapcsolatos RF egészségkárosító hatására vonatkozóan. A szerző kiemeli Morgan és mtsainak leginformatívabb közleményét a RF-nak kitett legújabb vizsgálatokkal: 195 775 Motorola alkalmazottat vizsgáltak 10 éven keresztül. A cég alkalmazottai a mobiltelefonnal azonos vagy hasonló kézi készülékeket dolgoztak ki, melyek RF-expozíciónak tették ki az alkalmazottakat. Az agyi vagy egyéb rák mortalitása nem emelkedett az általános populáció fölé.

Mobiltelefon használók. A mobiltelefon és a rákos megbetegedések összefüggéseit vizsgáló legújabb beszámolók közül az egyik nagy csoportos tanulmányt lerövidítve közölték – peres beavatkozás miatt – a másik egyetlen eset ismertetésén alapult. 1996-ban közölték közel 60 000 kézi mobiltelefon használó mortalitási adatait, összehasonlítva 50 000 hordozható, főleg gépkocsitelefon használóéval, utóbbinak különálló mikrofonja nincs a fej vagy egyéb testrész közvetlen közelében. A két csoport korspecifikus mortalitása között nem volt észlelhető különbség. Történtek számlával ellenőrzött mobiltelefon-beszélgetések és mortalitás összefüggés vizsgálatok, ugyancsak peres ügyek miatt befejezetlenül. Svédországban 1994–1996 között vizsgálták az agytumorok előfordulását a mobiltelefonokkal kapcsolatban – a digitális telefonok domináltak akkor Svédországban – nem észlelték az agyi carcinoma vagy akusztikus neurinomák előfordulásának emelkedését. Azoknál a mobiltelefon-használóknál azonban, akiknél kialakult agyi carcinoma, összefüggés volt kimutatható a temporalis vagy occipitalis lebeny tumora és a fejnek a mobiltelefon-használati oldala között. A kockázat 2,4-szer nagyobb volt, mint az ellenkező oldali tumor kockázata (utóbbi megfigyelés kevés esetre vonatkozott). Az itt ismertetett közlemény szerzője ezt a tumorlokalizációs összefüggést valószínűtlennek tartja, már csak azért is, mert a mobiltelefont nem mindig azonos oldalon használják.

Alapállomás-expozíció. Az alapállomás antenna RF-expozíciója a rádió iránysugarában töltött időtől függ. Bár a RF tér mérhető, egyénekre vetítve ez nehezen meghatározható. Ez az iránysugár általában nem a közel alatta lévőket érinti. A rádióhullám gyorsan gyengül a távolsággal és a teljes populáció expozícióját alacsonynak vélik. Az erre vonatkozó kevés tanulmány epidemiológiai értékelését az expozíciós mérések és földrajzi különbségek nehezítik.

Pacemaker-interferencia. A RF indirekt, egészségre káros hatását a pacemakerre gyakorolt interferencia okozza. *Hayes és mtsai* 980 pacemakeres beteg vizsgálata során, azt tapasztalta, hogy a pacemaker fölött tartott mobiltelefon tünetekhez vezethet az esetek egy részében interferencia következtében, a pacemaker típusától és a telefon elhelyezésétől (mellkas közelében) függően. Európai szerzők ezzel szemben nem figyeltek meg pacemaker-interferenciát.

Gépkocsi-ütközések. A legjelentősebb egészségkárosodás elsősorban nem a mobiltelefonok RF hatásával, hanem magával a telefonhívásokkal függ össze. 1997-ben közölték a szerzők, hogy a gépkocsiütközések négyszer gyakoribbak a vezető telefon használata közben vagy közvetlen utána. Ezt a kockázatot nem befolyásolta a telefonálás módja (kéz nélküli vagy fülhöz tartva). A vezetés közben gyakran mobiltelefont használók ütközés következtében történő mortalitása több, mint kétszerese a mobiltelefont ritkán használóknak. Ez a hatás csökkent a régebben mobiltelefont használóknál.

Folyamatban lévő vizsgálatok. Az Egyesült Államok Nemzeti Rák Intézete jelenleg széles körű vizsgálatokat végez az agyi tumorok és a mobiltelefonok használata közti esetleges összefüggésekre vonatkozólag: 1994–1998 között észlelt 700 carcinomával és közel 100 akusztikus neurinomával kapcsolatban. Egy másik, Franciaországban irányított Interphone projekt 13, köztük 8 európai ország különböző tumorok hasonló összefüggéseit vizsgálja s az eredmény előreláthatólag 2004-ben várható.

Összefoglalva: Túl korai a mobilteefon egészséget veszélyeztetéséről ítéletet alkotni, tekintetbe véve a technológiai változásokat. A folyamatban lévő Interphone terv és egyéb tanulmányok alapján kialakulhatnak kedvezőbb információk. A jelenleg elérhető bizonyítékok alapján az egészséget elsősorban a gépjárművel történt ütközések veszélyeztetik, ami sokkal inkább magatartási, mint a rádiófrekvenciának kitett hatás. Sem a rádiófrekvencia hatásának kitett foglalkozásokkal, sem a mobiltelefon-használókkal foglalkozó tanulmányok nem szolgálnak nyilvánvaló bizonyítékkal agyi tumorokkal vagy egyéb egészségi ártalmakkal való összefüggésre. Még ha a folyamatban lévő tanulmányok találnak majd viszonylagosan nagy agyi carcinomára utaló hatást, a veszély abszolút emelkedése valószínűleg sokkal kisebb, mint a gépjármű-ütközéssel járó veszély. A mobiltelefonok az élet minőségét számtalan módon befolyásolják, hasznos és káros irányba, az egészséget veszélyeztető hatás egyike a fokozatosan előtérbe kerülőknek.

Milch Hedda dr.

A morbilli és a rubeola fellépésének veszélye az egyénre és a közösségre, az oltás megtagadása esetén. Felkin, D. R. és mtsai (Respiratory Diseases Branch, Center for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd., MS-C23, Atlanta, GA 30333, USA): JAMA, 2000, *284*, 3145–3150.

Az Amerikai Egyesült Államokban iskolakezdéskor megkövetelik a gyermekektől a kötelező oltások igazolását. 48 államban ez alól vallási okokból, 15 államban filozófiai okból felmentést adnak. Az orvosi ellenjavallatokat mindenütt figyelembe veszik. A szülők gyakran a mellékhatásoktól való félelem miatt tagadják meg a védőoltásokat. Colorado állam alkotmánya mind a vallási, mind a filozófiai kivételezést a szülő egyszerű írásbeli nyilatkozata alapján elfogadja, így 1994-ben a beoltatlan iskoláskorú gyermekek aránya 1,4% volt, több mint kétszerese az évi nemzeti átlagnak (0,6%).

A tanulmány célja az ilyen módon elmaradt oltások egyéni és közösségi következményének felmérése volt. Colorado államban 1987–1998 között végeztek retrospektív vizsgálatot a 3–18 éves korú iskolások között a morbilli- és pertussis-megbetegedésekről.

Iskolajárványról csak akkor beszéltek, ha az iskolában legalább egy beoltott gyermek megbetegedett, járvány kitörését akkor jelentették, ha legalább öt beteg gyermeket találtak 2 vagy 3 korosztályból (óvodás, kisiskolás, középiskolás, főiskolás). Megvizsgálták az oltás alól kivételezett gyermekek számát. Colorado államban a vallási okok miatt a gyermekek 0,19%-át, filozófiai alapon 1,87%-át nem oltották be. A kanyaróban megbetegedettek 40%-a 3–18 év között volt. A beoltottak későbbi életkorban betegedtek meg, a be nem oltottak pedig 3–10 éves életkorban. Átlagban a nem oltottak 22-szer gyakrabban betegedtek meg kanyaróban.

A pertussis gyakoriságát 1996–1998 közötti időszakban elemezték, amikor 47% betegedett meg 3–18 év között az 1140 igazolt esetből. A be nem oltottak 5,9-szer gyakrabban kapták meg a betegséget, 3–10 éves kor között leginkább. A tanulmány arra utal, hogy a személyes okokból be nem oltott gyermekek veszélyeztetik a beoltottakat is. Többszörös járványok voltak olyan izolált vallási közösségekben, ahol a gyermekek nagy része nem kapott oltást. Azokban az iskolákban, ahol a gyermekek többsége be volt oltva, ritkábbak voltak a járványok.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a személyi jogok mellett, a közösség érdekeit fokozottan figyelembe kell venni. Az egyetlen kivételezett, beoltatlan gyermek védelmet élvez a közösség összes oltott gyermeke között, de ha már több az oltatlan, úgy ezek, mint a beoltottak, járványveszélynek vannak kitéve. Amíg a védőoltások hatékonysága nem éri el a 100%-ot vagy a betegséget nem eradikálták, addig a be nem oltottak számának növekedése a védőoltással megelőzhető betegségek járványát válthatja ki. A szülőket fel kell világosítani, hogy a saját gyermekük mellett a közösséget is veszélyeztetik az oltások elmulasztásával.

Apjok Enikő dr.

A munkahelyről a közösségbe terjedő rubeolajárvány. Danovaro-Holliday, M., Le Baron, Ch. W., Allensworth, C. és mtsai (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta): JAMA, 2000, *284*, 2733–2739.

A gyermekkori védőoltások jelentősen csökkentették a rubeola megjelenését az USA-ban, de ennek ellenére kisebb járványokkal mégis számolni kell. A dolgozat az utóbbi 5 év legnagyobb rubeolajárványával foglalkozik, mely 1999-ben, Nebraskában tört ki. A dolgozat a következő kérdésekre keresi a választ: melyek voltak a betegség rizikótényezői, milyen mértékű a lakosság fogékonysági szintje, az oltóanyag minősége vagy az oltás végrehajtásának hibája vezetett-e a járvány kitöréséhez? Szükséges-e változtatni az eddigi gyermekkori oltási stratégián?

Nebraska állam Douglas megyéjében 83 rubeola-megbetegedés fordult elő 1999 március 23. és augusztus 24. között. Az eseteket egyenként elemezték. Az új betegek felderítése érdekében hetente beszéltek a területen dolgozó háziorvosokkal, hetente megnézték a terület betegeit ellátó laboratóriumok vonatkozó eredményeit és hetenként kérdezték meg a megyében tanuló 64 463 diák egészségéért felelős iskolai védőnőket. A megye két terhesgondozást végző intézetében elemezték a szülés előtti vizsgálatok során a rubeola elleni védettséget.

A 83 betegből 52 (63%) egy húsüzemben betegedett meg. Közülük 39 munkás volt az üzemben, 13-an a betegek családtagjai voltak. A betegek valamennyien nem amerikai születésűek voltak. Közöttük a megbetegedés kockázata 14,4/1000 volt, míg Nebraskában ez az arány ebben az időben 0,19/1000 volt. A megbetegedettek másik csoportja két napköziben fordult elő, összesen 16 beteg. A 14 gyerek életkora 5 és 17 hónap közötti volt, ők valamennyien Amerikában születtek. További két szülő is megbetegedett, a fertőzést rubeolás gyermeküktől kapták. A harmadik csoportba 15-en (18%) tartoztak. Ők egyik megelőző csoporthoz sem sorolhatóak, de demográfiai szempontból mégis idetartoznak (átlagéletkor 22 év, nem amerikai születésű, spanyol anyanyelvűek).

A 83 beteg nem tudta igazolni, hogy megkapta a rubeola elleni védőoltást. Közülük 57-en nem kaptak védőoltást, míg 26 oltási helyzete bizonytalan volt. Az utóbbi 26 beteg közül 19-en olyan országból jöttek, ahol nem volt rutin a rubeola elleni védőoltás, öten a rubeola védőoltás forgalomba kerülése előtt kezdték az iskolát Amerikában és ketten akkor kezdték az iskolát, mielőtt még az oltás kötelező lett volna az iskola megkezdése előtt. A napköziben szintén nem oltott gyerekek kapták meg a rubeolát. Ők életkoruk miatt oltás előtt álltak. A fogékonysági vizs-

gálat szerint a lakosság 13%-a volt fogékony rubeolára.

Az utolsó 5 év legnagyobb rubeola-járványa zsúfolt munkahelyen dolgozó, Dél-Amerikában született felnőttek között tört ki, akik eredeti hazájukban nem részesültek rubeola elleni védőoltásban. A betegség ebből a közösségből terjedt a társadalom további tagjaira. Az eredmények azt mutatják, hogy a járvány kitöréséhez nem az oltóanyag vagy az oltási stratégia hibája vezetett. Hasonló járvány kitörésének a veszélye fennáll. Munkahelyi oltási kampányokkal a helyi járványok megelőzhetők.

Szőnyi László dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Mi történne, ha leállnánk a vakcinációval? Peltola, H. (Helsinki Univ. Central Hospital, Hospital for Children and Adolescents, P. O. Box 281, FIN-00029 Helsinki, Finnország): Lancet Perspectives, 2000, *356*, s22.

Az iparosodott országokban növekvő kritikával illetik a gyermekek részére előírt sok vakcinát. Iskolakezdés előtt ez többnyire 15 injekciót jelent és még többet kapnak iskolás korban.

Az egyik megoldásra 1999-ben, Mexikóban kerítettek sort, pentavakcina tartalmazta a diphtheria, pertussis, tetanus, hepatitis-B és a Hib vakcina komponenseket. Egy hexavalens vakcinát most próbálnak ki Németországban. Az ilyen törekvések szigorú elemzést kívánnak, hogy elérhető-e a protektivitás valamennyi komponenssel szemben.

Másfajta kritika, hogy a sok antigén az éretlen szervezetben növeli az atopiás–allergiás gyakoriságot – természetesen megalapozatlanul. Azok az érvek, hogy a célzott ágensek számát nem lehet jelentősen redukálni az importált betegségek rizikója miatt, nem győzték meg ezeket a támaskodókat. Valóban felmerül a kérdés, mi történik akkor, ha leállunk egyes vakcinákkal?

A 70-es években az Egyesült Királyságban a pertussis-vakcina eredeti 79%-os fedése 31%-ra redukálódott, annak a széles körben publikált téves elképzelésnek betudhatóan, hogy oki összefüggés van a vakcina és egy súlyos encephalopathia között. A következmény legalább 28 gyermek halála, 5000 hospitalizáció és számos pneumonia és convulsiós zavarok fellépése volt. Hasonló zajlott le Svédországban, Japánban és Németországban.

A polio eradikálása nem sikerült 2000-re, de remélhető, hogy 10–15 év alatt sikeres lesz. Ma az évi 5000 polioeset Afrikában és Ázsiában fordul elő, de a vakcinálást ellenzőknek számolni kellene a behurcolás lehetőségével. Ne felejtsük el, amikor a polio eltűnt az USA-ból, évi 1,5 milliárd dollárt lehetett más célokra fordítani. Bár a Hib vakcina hatékony, az alacsony fedés következtében a *H. influenzae* b okozta megbetegedések csak 10%-kal csökkentek. Az alacsony fedés miatt Svédországban és Hollandiában 1999–2000-ben 2500 kanyaróesetet, közöttük néhány halálosat, eredményezett. Ma az USA-ban az importált kanyaróesetek nem Latin-Amerikából vagy Afrikából, hanem Németországból, Franciaországból és Japánból származnak. Ha az USA-ban leállítanák a kanyaró vakcinálását, 3–4 millió évi esetre és 450 fatális kanyaróesetre számíthatnának.

A humán individualizmus az, ami fenntartja nyomorúságunkat.

[Ref.: Azt hiszem, megállapíthatjuk, hogy korunkban mindenki kap lehetőséget ostobaságok terjesztésére. Az USA Virginia államában alakult egy „vakcina tanácsadó intézet", melynek tényleges funkciója: lebeszélés a vakcinálásról. Van annak is prófétája, hogy az ebolavírust a vakcinálással terjesztik. Külön bizottságnak kellett nagy költséggel vizsgálni azt a hamis feltevést, hogy a HIV eredete a korai Sabin (polio) vakcina, mert a vírust csimpánz veseszöveten tenyésztették. A jegyzőkönyvekből kiderült, hogy a tenyésztés ázsiai macaca majomveséken történt és az eltett korai vakcina-mintákban nincs HIV.

A kérdés másik része, valóban sok vakcina bevezetésére került sor és a becslések szerint mintegy 30 új vakcina vár bevezetésre. A polivalens vakcinák teljes megoldást nem hozhatnak, de igen alapos elemzést kívánnak meg. Járható út lenne az oralis antigénbevitel, de már eleve hangos tiltakozás van a transzgenikus növényekkel szemben!?]

Kétyi Iván dr.

Otthon szerzett, AmpC β-laktamázhoz kapcsolódó ceftriaxon-rezisztens Salmonella-fertőzések megjelenése az Amerikai Egyesült Államokban. Dunne, E. F. és mtsai (Foodborne and Diarrheal Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, MS A-38 Atlanta, GA 30333, USA): JAMA, 2000, *284*, 3151–3155.

A salmonellosis a becsült 1,4 milliós évenkénti esetszámával az Amerikai Egyesült Államokban is jelentős egészségügyi probléma. Általában jóindulatú gastroenteritis formájában zajlik, de különösen fiatalabb életkorban viszonylag gyakori a rosszabb prognózisú, szövődményes lefolyás. A bacteraemia és meningitis esetek több mint 10%-a 1 év alatti kisgyermekekben jelentkezik. Emiatt komoly terápiás probléma a gyermekek kezelésére gyakran használt ceftriaxon elleni rezisztencia, melynek korábban csak behurcolt eseteit írták le.

Jelen közlemény szerzői a közelmúltban megjelent kazuisztika nyomán az Egyesült Államok területén szerzett ceftriaxon-rezisztens salmonellosis esetek gyakoriságának, járványügyi és klinikai jellegzetességeinek felmérését tűzték ki célul.

Az USA 17 államának területén 1996 és 1998 között előfordult Salmonella-izolátumok közül minden tizediknél a gyakrabban használt antibiotikumok MIC meghatározását végezték el. Az ilyen módon ceftriaxon-rezisztensnek talált Salmonella-fertőzésbn (MIC > 16 μg/ml) szenvedő betegeket kérdőíven kérdezték a megbetegedés körülményeiről. Biokémiai és molekulárgenetikai módszerekkel igyekeztek meghatározni a rezisztencia mechanizmusát. Úgy találták, hogy a ceftriaxon-rezisztens Salmonella infekciók prevalenciája a vizsgált három év alatt 0,1%-ról 0,5%-ra emelkedett. A betegek többsége (77%) 18 év alatti volt, és ezen belül 38% volt az egy év alattiak aránya. A kérdőívre válaszoló betegek 82%-a nem szedett antimikrobás készítményt és 91%-uk nem járt külföldön közvetlenül a megbetegedésük előtt. Az összesen 15 *Salmonella*-izolátumból 12 volt typhimurium szerotípus, de ezek különböző pulzáló gélelektroforézis mintát mutattak. A 15-ből 13 mintában PCR-vizsgálattal kimutatták a *Citrobacter freundii* ampC génjét. A vizsgált törzsek egyébként jelentős mértékű rezisztenciát mutattak a rutinszerűen használt antibiotikumok többségével szemben, de valamennyien megőrizték érzékenységüket amikacinra, apramycinre és ciprofloxacinra.

A szerzők a *Salmonellá*k USA-ban észlelt β-laktám antibiotikumok elleni

rezisztenciájának fokozódásáért elsősorban a ceftiofur széles körű állatorvosi használatát okolják. A rezisztencia terjedésének lassítása végett a széles spektrumú cefalosporinok túlzott használatának visszaszorítását ajánlják a humán orvoslásban, de még inkább az állatorvosi gyakorlatban.

Almási István dr.

Vakcinaprogramok nehézségei. Zeleke, S. A. (Gondar Coll. Med. Sci., P. O. Box 196, Gondar, Etiópia): Lancet Perspectives, 2000, *356*, s21.

A szerző, érthetően a fejlődő országok szemszögéből nézi a vakcinálási programok nehézségeit. A nehézségek annak ellenére fennállnak, hogy a vakcinákkal történő prevenció cost/benefit rátája a legjobb. A sikerek között említi a himlő eradikálását 1977-ben, bár a polio eradikálását a WHO 2000-re tervezte és ez nem sikerült, ennek ellenére a polio incidenciája a fejlődő országokban is drámaian csökkent. A vakcinálási fedés jó indikátora az általános orvosi ellátásnak, példaként említi az újszülöttkori tetanus leküzdésének kérdését, mely nemcsak a szülőkorú nők vakcinálását, de a szülés jobb higiéniai feltételeit is magában foglalja.

A vakcinálási kampányok hiányosságai miatt 2 millió gyermek hal meg évente. Ennek hátterében a szegénység mellett a helyi háborúk és civil villongások is állanak. A vakcinálás sikere jórészt a donorok függvénye, de általában hiányos marad a hűtőlánc. További probléma a kommunikáció megoldatlansága, az oltást végzők képzettségének és kellő motiváltságának hiánya. A célszerű vakcinálási programok elengedhetetlen feltétele a nemzeti surveillance konstans fennállása, a járványügyi helyzet pontos ismerete.

[Ref.: A szerző udvariasan nem említi az adományozók nem feltétlenül korrekt magatartását. Legutóbb a WHO kénytelen volt azzal foglalkozni, hogy a cégek adományai célszerűek legyenek. Példa az éhező Szudánba étvágygerjesztő pirulákat, magas koleszterinszintet mérséklő szert és kontaktlencse-mosófolyadékot küldtek ajándékba...]

Kétyi Iván dr.

Pszichiátria

Az amerikai „közösségi" pszichiátria. Geller, J. L. (University of Massachusetts Medical School, Dept. of Pediatry, Worcester, MA 01655, USA): Lancet Perspectives, 2000, *356*, 40.

A szerző pszichiáter, a Worchesterben (Massachusetts) működő egyetem pszichiátriai klinikáján dolgozik. A legsúlyosabb betegekkel foglalkozik *[Ref.: Véletlenül több európai rendezvényen is és egy massachusettsi tanulmányút során volt alkalmam találkozni is vele.]* és ezért nem egyértelmű híve az ebben az amerikai államban különösen fejlett „dezinstitucionalizálás" és a közösségi kezelés gyakorlatának.

Gondolatmenete abból indul ki, hogy a szótár szerint a közösség az egymással közösségben, kapcsolatban és kölcsönhatásban egymással élő emberek csoportja, amely számos dologban közös és közös jellegzetességeiben eltér a környező társadalomtól. A szerző szerint a nagy amerikai elmekórházak is közösségek voltak és – különösen az ún. „moral treatment" korában – elfogadható életkörülményeket nyújtottak a fogyatékosoknak és az elmebetegeknek, valamint alkalmasak voltak arra, hogy a betegeket visszavezessék a nem intézményes, tágabb környezetbe, ha meggyógyultak. A pszichiátriai kórházak közösségei idővel elfajultak, kórossá váltak, valóban nem voltak alkalmasak a gyógyító közösségek funkciójára, ám a létrejött gyakorlat, amely ezekből a betegeket a lakóközösségbe erőlteti, nagyon kérdéses. Óriási ráfordítással, nagyon sok támogatással lehet elérni, hogy a betegek az átlagos – többnyire városi – lakóterületeken élni, esetleg dolgozni is tudjanak. Az amerikai közösségi pszichiátria a szerző szerint túlidealizált, ideologizált és ha ettől meg tudnánk szabadulni, esetleg lehetne olyan valódi életközösségeket szervezni a betegek számára, ahol korlátaikkal és fogyatékosságaikkal együtt aktív résztvevők lehetnének. Az lenne a valódi közösségi pszichiátria.

[Ref.: A szerző véleménye a mai felfogáson belül mindenképpen kisebbségi. A „terápiás közösség" elnevezésű mozgalom megpróbált kórházon belül teljes participatív közösségeket építeni a betegek számára és a drogfüggők rehabilitációs telepein is ilyenfajta – önkormányzat-szerű, jogokat és autonómiákat is adó – közösségépítés folyik. Némelyik sikeres és figyelemreméltó kezdeményezés, de úgy tűnik, hogy a védőkorlátozó intézmény totalitárius rendszere eleve ellentmondásban van a gyógyulás emancipációs és aktiváló folyamatával. A sokféle erőfeszítés a betegek „közösségben tartására" a mai közösségi pszichiátrián belül része a pszichológiai és szociális terápiának, a viselkedéstanulásnak és a társas viselkedéskorrekciónak. Érdekes módon a pszichiátriai betegek hozzátartozói szövetségeinek van olyanfajta állásfoglalásuk, mint a szerzőnek, ám abban nagyon „kitűnik", hogy az a lényeg, hogy a beteg szép környezetben, neki való közösségben, de másutt éljen és a hozzátartozónak ne legyen gondjuk vele.]

Buda Béla dr.

Az elmebetegek elérése. Murthy, R. S. (Department of Mental Health and Substance Dependence, WHO, Genova 1204, Svájc): Lancet Perspectives, 2000, *356*, 39.

A szerző az indiai pszichiátria egyik reformere, jelenleg a WHO genfi központjában, az elmeegészségügyi és a kémiai függőséggel foglalkozó részleg munkatársa.

A csaknem egymilliárd lakosú Indiában ma mindössze 3000 pszichiáter van (2000-ben), 1975-ben még csak 500 volt. A pszichiátriai ágyak száma nagyon alacsony. Csak a legsúlyosabb betegek kerülnek kezelésre. A szerző és munkatársai vizsgálata szerint nagyobb részük be sem fejezi a kezelést, mivel lakóhelyük általában nagyon messze fekszik a pszichiátriai ellátó központoktól. Az indiai közösségek általában nagyon türelmesek és segítőek a pszichiátriai betegekkel szemben, ezt is sok vizsgálat bizonyítja, ez is csökkenti a kezelési motivációt.

Az indiai helyzetben a szerző szerint a járható út a pszichiátriai ellátás integrálása az alapellátásba. Ám az alapellátás is nagyon fejletlen, ezért nagyon erősen egyszerűsítő továbbképzési formákat találtak ki, amelyekben az egészségügyi ellátás sokféle segédszakmája számára is kidolgoztak rövid kézikönyveket, néhány alapgyógyszerre redukálták a kezelést, ill. képes felvilágosító anyagokat készítettek (többnyire írástudatlan) a lakosság részére.

A program ma kb. 40 millió embert ér el Indiában és remélhetően gyorsan

fejlődik majd és példa lehet több más ázsiai ország számára is.

Buda Béla dr.

Szorongásos zavar. Gale, C., Oakley-Browne, M. (University of Auckland, Új-Zéland): BMJ, 2000, *321*, 1204–1207.

A közlemény a Clinical Evidence-ben jelent meg, generalizált szorongásos zavar kezelésével kapcsolatos 1999. novemberi kutatásnak és értékelésnek eredményeit ismerteti. A generalizált szorongásos zavar definíciója a legalább hat hónapja fennálló excesszív szorongás és aggódás, számos eseménnyel/körülménnyel vagy aktivitással kapcsolatban (ez idő alatt több szorongásos, mint szorongásmentes nap). Fő tünetei: megnövekedett motoros feszültség (fáradékonyság, remegés, nyugtalanság, izomfeszültség), vegetatív hiperaktivitás (tachypnoe, tachycardia, szájszárazság, hűvös kezek, szédülés) pánikrohamok nélkül, vigilanciaszint emelkedése (felajzottság érzése, riadtság, csökkent koncentráció).

Más szorongásos zavarokkal és depresszív zavarokkal való erős komorbiditása miatt a generalizált szorongásos zavar incidenciája és prevalenciája nehezen megítélhető. Egy DSM-III-R kritériumain alapuló amerikai vizsgálat becslése szerint minden 20. ember életében fordul elő. Gyakran kezdődik fiatal felnőttkorban és élethosszig tartó probléma maradhat, a spontán remisszió ritka.

A kezelések célja a szorongás csökkentése, a mindennapi funkciók károsodásának minimalizálása, az életminőség javítása minimális mellékhatással.

Az eredmények értékelése és összehasonlítása az NNTs (numbers needed to treat) alapján történt. Ez a szám azt mutatja meg, hány embert kellett kezelni megadott ideig, hogy egy fő javulást mutasson. Hasonlóképp számolták ki az NNHs-t (number needed to harm) a kezelés okozta ártalmakra vonatkozóan.

Az első kérdés a kognitív terápia hatásaira vonatkozott. A randomizált, kontrollált vizsgálatok egy rendszerező áttekintése hatásosabbnak találta a kognitív terápiát (kombinálva viselkedésterápiás intervenciókkal), összehasonlítva a kezelés nélküli várólistás betegekkel, az önmagában alkalmazott szorongáskezelő viselkedésterápiával és nondirektív terápiával. Kedvezőtlen hatást nem találtak.

A következő kérdésfeltevés a gyógyszeres kezelések hatásaira vonatkozott. A benzodiazepinekkel történő kezelésekre vonatkozóan egy rendszerezett áttekintésre hivatkoznak, amely szerint a benzodiazepinek a generalizált szorongásos zavar hatásos és gyors kezeléseként alkalmazhatók. Az ártalmakat áttekintve jelentős a kockázata a függőségnek, a szedációnak, a baleseteknek. Kerülendő használatuk késői terhességben és szoptatás alatt.

A buspiron (Anxiron, Spitomin) a randomizált, kontrollált vizsgálatok során hatásosnak bizonyult a generalizált szorongás kezelésében. Korlátozott adatok szerint a hatékonyságot tekintve nincs különbség a buspiron és a benzodiazepinek, illetve az antidepresszívumok között. A buspiron a benzodiazepinekhez viszonyított lassúbb hatását ellensúlyozza kevesebb mellékhatása, leggyakoribbak a hányinger, szédülés és aluszékonyság voltak, függőség kialakulásáról nem számoltak be. A terhesség és a szoptatás vonatkozásában nincs adat.

Az antidepresszívumok klinikai vizsgálatai hatékonynak találták generalizált szorongás kezelésében az imipramint (Melipramin), a trazodont, a venlafaxint (Efexor) és a paroxetint (Seroxat). Egyes vizsgálatok hatékonyabbnak találták ezeket a szereket a benzodiazepineknél és nem találtak különbséget a hatékonyságban a buspironnal összehasonlítva. A szedáció, konfúzió és az elesések a legjelentősebb kockázti tényezők ezen szereknél, illetve az imipramin túladagolása szívritmuszavar veszélyével jár.

Az antipszichotikumokkal kapcsolatban egy vizsgálatot találtak, amely trifluoperazint (Terfluzine) hasonlított össze placebóval generalizált szorongás kezelésében. Bár hatékonyságot mutattak ki, a súlyos mellékhatások magas rizikója a szer használata ellen szól ebben a kórképben (leggyakoribb a szedáció, akut disztónia, akatízia, parkinzonizmus).

A β-blokkolók generalizált szorongás kezelésében való hatékonyságára vonatkozó áttekintő közleményt vagy klinikai vizsgálatot nem találtak a szerzők, tehát inadekvátnak értékelik alkalmazását ebben a betegségben.

Linka Emese dr.

Sportorvostan

Egyszerű módszer az anaerob-küszöb mérésére. Baldari, C., Guidetti, L. (Univ. Inst. of Motor Sci, Rome): Med. Sci. Sports Sci., 2000, *32*, 1798.

Az anaerob-küszöb azt a maximálisan fenntartható mozgásintenzitást jelenti, amelynél még éppen hogy nincs tejsav-felszaporodás. A klasszikus német iskola, Stegmann a 3 percenként emelkedő intenzitású terheléses protokoll során, a 3. percekben mért vértejsavszint 4 mmol/l-es értékének elérésével jellemzi ezt az intenzitást. A 3 perces terhelés azonban kevés ahhoz, hogy a tejsavtermelés, izomból kiáramlás és az elimináció egyensúlya kialakuljon, a tejsavszint az ugyanolyan szinten tartott terhelés 4. és 5. percében is még emelkedik.

A szerzők az adott terheléshez (futássebességhez, oxigénfelvételhez) a megelőző terhelés végén levett vérben mért laktátértéket rendelték hozzá. Ez 2 km/h-val lassabb futássebességet jelölt ki a terhelésintenzitás-laktátszint diagramon tejsavküszöbként. Vizsgálták, hogy a 41 sportoló az eredeti módon, vagy a fentiek szerint nyert laktátküszöb sebességgel képes-e 30 percen át futni, hiszen a maximális tejsav steady state valójában a tartósan teljesíthető legnagyobb intenzitást jelenti.

Az eredeti, Stegmann szerinti 4 mmol/l-es futássebességgel (e csoportban ez 15 km/h volt) a sportolók egy része nem volt képes fél órát futni, míg az új módszerrel kijelölt futássebességet (13 km/h) mindegyikük képes volt tartani 30 percig.

Apor Péter dr.

Pulzus és teljesítmény-mutatók elit kerékpározókon egy versenyéven át. Lucia, A. és mtsai (Universidad Europea de Madrid, 28670 Madrid): Med. Sci. Sports Exerc., 2000, *32*, 1777.

Tizenhárom professzionális kerékpározó novemberben, januárban és májusban, az „aktív pihenők" időszakában percenként 25 Wattal emelkedő terhelésen vett részt, melynek során a laktátküszöböt (LT) és a két ventilációs küszöböt mérték. (V1, amikor a VE/VO_2 emelkedni kezd, de a VE/VCO_2 még nem – az oxigénfelvétel gazdaságossága romlani kezd – a V2 pedig, azt a terhelésintenzitást jelzi, amikor

a VE/VCO_2 is nő, a végkilégzési szén-dioxid-koncentráció pedig csökkenni kezd – hiperventiláció.)

A pulzusszám a LT-nél a három időpontban 154, 152 és 154 volt, a V1-nél 155, 156 és 159, a V2-nél 178, 173 és 176, vagyis nem változott lényegesen a szezon során. A maximális teljesítmény persze nőtt a novemberi 4,55 Watt/kg-ról 4,80, illetve 5,05-ös értékre: nagyobb teljesítményre lettek képesek ugyanakkora „élettani igénybevétellel".

A szerzők úgy vélik, hogy a versenyszezon előtti egyetlen terheléses vizsgálat elegendő arra, hogy a követendő edzésintenzitást meghatározzák a tesztelés során elért pulzusszám alapján.

Apor Péter dr.

Szív- és keringési betegségek

Az ACE-gátlók, kalcium-antagonisták és egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: randomizált tanulmányok prospektív áttekintése (metaanalízis). Neal, B. és mtsai (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Institute for International Health, University of Sydney, P. O. Box 576, Newtown, Sydney, New South Wales, 2042, Ausztrália): Lancet, 2000, *356*, 1955–1964.

Az 1990-es évek közepétől állnak rendelkezésre azok a bizonyítékok, amelyek szerint a diuretikumok és béta-blokkolók alkalmazásán alapuló vérnyomáscsökkentő kezelés klinikai eredményeit több mint 47 000 betegen végzett, véletlen besorolású, kontrollos vizsgálatok igazolták. Ezen tanulmányok rendszerezett áttekintései (metaanalízisek) alapján 10–12 Hgmm-es szisztolés és 5–6 Hgmm-es diasztolés vérnyomáscsökkentés a stroke relatív kockázatát 38%-kal és a koszorúér-betegség kockázatát 16%-kal képes csökkenteni néhány éves kezelés után. Ezen hatás nagysága megegyezett a megfigyeléses vizsgálatok révén megjósolt eredményekkel. A régóta alkalmazott gyógyszerek és az újabban bevezetésre került ACE-gátlókkal és kalcium-antagonistákkal végzett egyes vizsgálatok nagysága nem tette lehetővé ezen szerek összehasonlítását megtartott bal kamra-funkciójú betegek körében. Kétségtelen, hogy az ACE-gátlókkal végzett tanulmányok metaanalízise szívelégtelenségben, illetve bal kamrai diszfunkcióban 20–25%-kal csökkentette a halálozást, a myocardium-infarctus kialakulását és a szívelégtelenség miatti kórházi újrafelvételek kockázatát.

Az elmúlt öt évben számos vizsgálat fejeződött be, de indult is el az ACE-gátlók, a kalcium-antagonisták és egyéb vérnyomáscsökkentő szerek hatásának tisztázására a halálozásra és a nagy cardiovascularis eredetű mortalitásra számos populációban, amelyben a betegek hipertóniában, diabetes mellitusban, koszorúér-betegségben és vesebetegségben is szenvedtek. 1995 júliusában ezen nagy klinikai vizsgálatok vezetői megegyeztek, hogy ezen vizsgálatok már rendelkezésre álló eredményeit egy prospektív metaanalízis segítségével elemzik, amely segítségével véleményük szerint a kezelés hatásait és a kezelési módok közötti különbségeket előre jósolni lehet. A véletlen besorolású, kontrollos klinikai vizsgálatok áttekintésének (metaanalízisének) ezen programját azért is hozták létre, hogy az ACE-gátlók, kalcium-antagonisták és más vérnyomáscsökkentő szerek hatásának összehasonlításán túl a mintaelemszámok nagysága révén a véletlen besorolási (random) hibák is kiküszöbölhetővé váljanak. A jelen közlemény ezen szakértői csoport által elemzett prospektív tervezésű ciklus első eredményeiről számol be, amely a WHO International Society of Hypertension Liaison Committee égisze alatt működik.

A szerzők elkülönítve vizsgálták azokat a tanulmányokat, amelyekben az aktív kezelést placebóval hasonlították össze (HOPE, PART2, QUIET, SCAT, PREVENT, SYST-EUR), azon tanulmányokkal, amelyben az intenzív és kevésbé intenzív vérnyomáscsökkenést vizsgálták (ABCD, HOT, UKPDS-HDS), valamint azon összefoglaló tanulmányokat, amelyek során a különböző hatástani csoportú vérnyomáscsökkentő szerek hatásait elemezték (CAPPP, STOP-2, INSIGHT, NICS-EH, NORDIL, VHAS stb.). A megvizsgált tanulmányok bevételének egyik alapkritériuma az volt, hogy a követés során legalább 1000 betegévet kellett elérniük és az elért eddigi eredményeket 1995 júliusáig még nem publikálták.

Hipotézisük az volt, hogy az elemzett tanulmányok segítségével a kimenetel eredménye előre megjósolható a kiválogatott vizsgálatok esetében, mielőtt bármelyik tanulmány eredménye ismertté válna. Az egyéni adatok vagy csoportos táblázatos adatok a vizsgálók rendelkezésre álltak és ezeket standard statisztikai technikák kombinálásával dolgozták fel. A STATA programot használták, a relatív kockázatot és a 95% megbízhatósági szintet (konfidenciaintervallum) minden tanulmányban külön-külön számították ki. A különböző tanulmányok között fennálló kezelési eredményeket a χ^2 homogenitási teszttel vizsgálták.

A kezelés kimenetelét jelző adatokat 15 tanulmány elemzése során nyerték, amelyek összesen 74 696 egyént foglaltak magukban. Az átlagos életkor 62 év és a betegek 53%-a férfi volt.

A vérnyomásra gyakorolt hatások: Az aktív kezelés és a placebocsoport közötti összehasonlítás során a nem hipertoniások vérnyomása átlagosan 136/78 Hgmm volt, a SYST-EUR-tanulmányban (amely izolált szisztolés hipertóniában szenvedő betegeket vizsgálta) és idősebb betegek körében pedig 174/86 Hgmm. Az ACE-gátlóval kezeltek csoportjában a követés során a randomizált csoportok között az átlagos vérnyomáskülönbség 3/1 Hgmm a HOPE-tanulmányban és 6/4 Hgmm a PART 2 tanulmányban (a súlyozott átlag az összes tanulmányt tekintve 3/1 Hgmm). A SYST-EUR-ban a vérnyomáskülönbség átlaga a randomizáció utáni követési periódus során 10/5 Hgmm (két kalcium-antagonista-placebokontrollált vizsgálatban a súlyozott átlag 9/5 Hgmm) volt. Az intenzívebb és kevésbé intenzív kezelés során a vérnyomásértékekben mutatkozó különbség 3/3 Hgmm-től (HOT-tanulmány) 10/5 Hgmm-ig terjedt (UKPDS-HDS-tanulmány, a súlyozott átlag 3/3 Hgmm az összes tanulmányt tekintve).

Az ACE-gátlók placebóval ellenőrzött vizsgálatainak áttekintése során, négy tanulmányt elemeztek, zömmel koszorúér-betegeket (12 124 beteg). A tanulmányok, azt mutatták, hogy az ACE-gátló kezelés során bekövetkező változó mértékű vérnyomáscsökkenés mellett a stroke kockázat csökkenése 30%-os volt (95% CI [15; 43]), a koszorúér-betegség kockázatának 20%-os csökkenése mellett (95% CI [11; 28]) és a nagyobb cardiovascularis események 21%-os (95% CI [14; 27]) kockázatcsökkenését sikerült elérni. A kalcium-antagonistákkal végzett tanulmányok áttekintése (két tanulmány, zömmel hipertoniás 5520 beteg) során, azt találták, hogy a stroke rizikójának csökkenése 39%-os volt (95% CI [15;

56]) és a nagy cardiovascularis eseményekben 28%-os csökkenés (95% CI [13; 41]) következett be. A különböző célvérnyomás-érték elérését célzó antihipertenzív kezelési stratégiák metaanalízise (három tanulmány, 20 408 hipertóniás beteggel) során a szerzők, azt mutatták ki, hogy az intenzívebb antihipertoniás kezelés a stroke rizikóját legalább 20%-kal (95% CI [2; 35]) csökkentette, a koszorúér-történések csökkenése 19%-os (95% CI [2; 33]) és a nagyobb cardiovascularis történések mérséklődése 15%-os (95% CI [4; 24]) volt. A metaanalízisekben a különböző antihipertóniás gyógyszeres kezelések összehasonlítása során (8 tanulmány, 37 872 hipertóniás beteg) a halálok-specifikus hatásokban jelentkező különbségekben a kalcium-antagonista alapú kezelés és az egyéb kezelések között csak határérték különbségek mutatkoztak.

Összességében az ACE-gátlókkal végzett kezelések és a kalcium-antagonisták alkalmazása során szoros és erőteljes bizonyítékok igazolhatók a betegek prognózisában a placebóval ellenőrzött tanulmányok metaanalízise alapján. Ezek a bizonyítékok erőssége kisebb volt az eltérő intenzitású kezelési módok és az eltérő gyógyszer hatástani csoportok összehasonlítása során. A szerzők szerint a vérnyomáscsökkentő szerekkel folytatott utánkövetéses tanulmányok alapján lényegesen növekedni fog azon tényleges különbségeket igazoló bizonyítékok száma, amely a különböző kezelési stratégiák között várható.

Orosz István dr.

A syncopéról. Kapoor, W. N. (University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1856–1862.

A syncope (S) poszturális tónustalansággal *(a függőleges testhelyzet megtartásának képtelenségével; ref.)* járó, hirtelen föllépő, rövid ideig tartó, spontán rendeződő eszméletvesztés.

Kórélettani alapját az agyi vérellátás átmeneti csökkenése vagy annak rövid megszűnése képezi. Viszonylag gyakori jelenség *(legalább 1 múló eszméletvesztéssel járó rosszullét, syncopés (Ss) epizód a lakosság mintegy 20–30%-ánál bármely életkorban előfordulhat; ref.)*; a hirtelen halál rizikója megnő *(kardiális eredetű ájulásos rosszullétek egyéves mortalitása 33%, az extrakardialis eredetűeké 7%, az ismeretlen okúaké 6%; ref.)*; okának megállapítása gyakran nehézségbe ütközik; gyakorta igényel hospitalizációt *(a szokványos kórházi, valamint a sürgősségi felvételek 3–3%-át teszi ki; ref.)*.

Először is, fontos azt eldönteni, hogy S-ról van-e szó:

– praesyncopéban *(szédülés, bizonytalanságérzés, gyengeség, verejtékezés, hányinger, látás-, hallászavar; ref.)* eszméletvesztés vagy elesés nem következik be *(a poszturális tónus elvesztése csupán részleges; ref.)*;

– a „drop attack" *(atóniás roham – esési roham; ref.)* esetén nincsen eszméletvesztés;

– az epilepsziától való elkülönítés problematikus lehet, de fájdalmat, megerőltetést, vizelést, székelést, köhögést, nyelést követő eszméletvesztés inkább epilepszia ellen szól; az epizódot megelőző izzadás, hányinger, S mellett; az aura epilepsziára utal; a történés utáni szellemi tompultság, 5 percet meghaladó eszméletvesztés, nyelvmegharapás, bevizelés, incontinentia alvi epilepsziát valószínűsít; ritmikus mozgások (clonusos, myoclonusos rángások) inkább epilepszia mellett szólnak.

Ami a rövid ájulásos rosszullétek *kiváltó okainak megoszlását* illeti, az 1980-as években publikált 5 nagyobb tanulmány adatainak összegezéséből a következőket láthatjuk: neurálisan mediált reflexes S 24% (ebből 18% vasovagalis *[neurokardiogén; ref.]*, 5% szituatív és 1% sinus caroticus eredetű); kauzális ortosztatikus alacsony vérnyomás 8%; neurológiai megbetegedés 10%; gyógyszeres kezelés kiváltotta ájulás 3%; pszichiátriai rendellenesség 2% *(kevés [!]; ref.)*; 18% szív eredetű (ebből 14% aritmia és 4% szervi [strukturális] szívbaj); tisztázatlan 34%.

A tisztázatlan eredetű S-k az utóbbi években csökkenő tendenciát mutatnak *(újabb felismerések, a szenzitív és specifikus tesztek elterjedése [!]; ref.)*: a tilt testint *(head-up tilt table [HUTT]-vizsgálat; ref.)* igénybevételével az addig kiderítetlen eredetű S-k az esetek 50–66%-ában neurálisan mediált reflexes epizódoknak bizonyultak; a betegek további 10–20%-ánál pszichiátriai rendellenességeket (pánikbetegség, szorongás, szomatizációs betegség, major depresszió, alkohol- és drogabúzus) mutattak ki; hosszab követéses vizsgálatkor végül is ezek 5%-ában leggyakrabban supraventricularis tachycardia vagy az epilepszia igazolódott kiváltó oknak.

A neurálisan mediált eszméletvesztéses rosszullétek képezik a S-k legnagyobb csoportját. Ezen rendellenességeket az érrendszer tónusára és a szív frekvenciájára ható idegileg átvitt kóros impulzusok okozzák; a patomechanizmus pontosan nem tisztázott *(jelenlegi ismereteink szerint a neurokardiogén S-t kiváltó afferens idegi szignálok [trigger] keletkezhetnek a központi idegrendszerben is [centrális mechanizmus] és/vagy bárhol a perifériás receptorokban [perifériás mechanizmus], amelyek kémiai, mechanikus, hőmérséklet-változási vagy fájdalomingerekre aktiválódnak. Ismeretes újabban az ún. malignus vasovagalis tünetcsoport azokra a súlyos ájulásos esetekre, ahol a prodromális tünetek nagyon rövidek vagy hiányoznak, az életveszélyes rosszullét elhúzódó asystoliával jár; ref.)*

A S-k gyakori oka (8%) az ortosztatikus hipotenzió (vérnyomásmérés álló testhelyzetben is!), melyet leggyakrabban a keringő vérvolumen csökkenése, a vascularis tónust és a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszeres medikáció, a szekunder autonóm diszfunkció (diabetes mellitus, toxikus hatások) vagy primer autonóm elégtelenség indukál.

A syncope *kiváltó okának kiderítéséhez* igen fontos és semmi mással nem helyettesíthető a gondosan felvett *kórelőzmény* és a körültekintő, alapos *fizikális vizsgálat;* nemritkán önmagukban is elvezethetnek a kórisméhez vagy pedig sugallják azt és így elősegítik a célzott – a helyes diagnózishoz juttató – további tesztek megtervezését. Az *EKG-vizsgálatot* – alacsony diagnosztikus hozama ellenére is – minden S-s betegnél végezzük el, mivel az (akár pontos kórismét nyújtva) közvetlen adekvát kezelést is meghatározhatja. A kezdeti megközelítésnél – anamnézis + fizikális vizsgálat + EKG elvégzésével ellentétben – nem indokolt a *laboratóriumi vizsgálatok* rutinszerű elvégzése – igen alacsony találati hozama miatt – csupán a célzott labortesztek kivitelezésének van értelme a későbbiekben.

A kórállapot – anamnézisen + fizikális vizsgálaton + EKG-n alapuló – kezdeti értékelése segítségével a *kórisme* (vasovagalis S, ortosztatikus eszméletvesztés, szituatív epizód, teljes AV-blokk) *gyakran felállítható.*

Gyakori, hogy az anamnézis + fizikális vizsgálat + EKG adatainak kez-

deti invenciózus megítélése *bizonyos kórállapot(ok) fennállását sugallja,* és erre támaszkodva a kauzális diagnózishoz vezető célzott invazív vagy noninvazív vizsgálat(okat) végzünk/végeztetünk: váratlanul jelentkező fájdalom, félelem vagy kellemetlen hang-, fény- vagy ízingerekre jelentkező ájulás vasovagalis eredetre utal; hosszú ideig való mozdulatlan álláskor fellépő, vagy egészséges szívű, jól trenírozott atlétákon megerőltetésre indukálódó S-nál vasovagalis attakra gondolunk. Vizelés, székelés, köhögés, nyelés alatt vagy közvetlenül ezek után fellépő eszméletvesztés szituatív eredetre enged következtetni. A n. facialis, a n. glossopharyngeus területén jelentkező heves fájdalmaktól kísért S-ban neurálisan mediált eredetre gyanakszunk. Prodrómák nélkül jelentkező S-nél kardiogén eredetre gondolunk. Szívbetegségben jelentkező eszméletvesztéskor aritmogén epizód valószínűsíthető. A fej forgatásakor vagy a carotissinus nyomására (borotválkozás, szűk gallér, daganat) kialakuló ájulásnál carotissinus S valószínű. Közvetlenül álláskor fellépő vagy folyadékvesztéskor jelentkező eszméletvesztéskor ortosztatikus eredetre gondolunk. Ha hosszú QT-szakaszt, bradycardiát vagy vérnyomáscsökkenést okozó gyógyszeres kezelés eluálható, gyógyszer indukálta S-ra terelődik a figyelem. Eszméletvesztést kísérő fejfájásnál migrénre, basilaris migrénre és epilepsziára gondoljunk. Szédüléssel, beszédzavarral vagy kettőslátással járó S-nál elsősorban átmeneti agyi ischaemiás történés (TIA), subclavian steal tünetcsoport és basilaris migrén valószínűsíthető. Ha az ájulást a kar mozgatása váltja ki, subclavian steal szindróma *(és pacemakeres betegen miopotenciálgátlás; ref.)* jön szóba. Ha az ájulásos rosszullét után a két karon pulzus vagy vérnyomás-különbséget tapasztalunk, a felvetődő kórisme aortadissectio vagy subclavian steal tünetcsoport, amennyiben ájulásos anamnézisnél testhelyzetváltozáskor (ülést követően fekvő helyzetbe mozdulásnál, ágyban oldalra forduláskor) a szívzörej karakterváltozását észleljük, a feltételezett kórisme pitvari daganat, atrialis thrombus. Ha az ájulást fizikai terhelés váltja ki, a valószínűsíthető diagnózis: aortaszűkület, pulmonalis stenosis, pulmonalis hypertonia, mitralis szűkület, hypertrophiás cardiomyopathia, koszorúér-szűkület. Szívbetegeknél jelentkező prodrómák nélküli eszméletvesztésnél aritmia irányába kutassunk. Ismétlődő, nem idős, egészséges szívű személyeknél pszichiátria betegségekre összpontosítsunk. Eszméletvesztéssel társuló palpitáció, szívdobogásérzés pitvari vagy kamrai tachycardiára utal. S-val összefüggő mellkasi fájdalom szívizom-ischaemiát, tüdőembóliát vagy aortadissectiót sugall.

A felsoroltak alapján megtervezett és irányított, célzott specifikus invazív vagy noninvazív vizsgálatokkal kizárjuk vagy megerősítjük a feltételezett kórismét, utóbbi esetben a kezelést is elkezdjük.

Ha a beteg kórállapotának az előzőkben vázolt értékelése szerint a feltételezett diagnózist nem tudjuk verifikálni, azt mondjuk, hogy a betegnek *tisztázatlan eredetű syncopéja* van, és a további vizsgálatokról a rizikótényezők felmérése alapján döntünk.

1. Ha *szervi szívbetegség vagy kóros EKG* mutatható ki, legfontosabb az aritmia irányába történő vizsgálat. EKG-monitorozásnál, amennyiben a S-t releváns aritmia kíséri, az a ritmuszavar oki szerepe mellett szól, ha a monitorozás negatív eredménnyel jár, intracardialis elektrofiziológiai vizsgálat (EPS) indikált. Ha az EPS kóros, az így felállított „munkadiagnózis" alapján elindítjuk a kezelést. Amennyiben az EPS normális eredményt hozott, looprecorderrel *(beültethető eseményrögzítő; ref.)* folyamatos *(hetekig-hónapokig tartó; ref.)* EKG-monitorozás javallt. Ha az ájulás idején lényeges ritmuszavar mutatható ki, elkezdjük az oki kezelést *(a syncope-kérdéskör egy másik kitűnő szakértője elsőnek az implantábilis eseményrögzítővel történő monitorozást végzi el, és csak azután az intracardialis elektrofiziológiai tesztelést, döntését azzal indokolja, hogy az EPS csak akkor van igazán segítségünkre, ha az eszméletvesztés(ek) alatt jó minőségű EKG-felvételt tudtunk készíteni; ref.).* Negatív kimenetelkor neurálisan mediált eredetű S után kutassunk tovább.

2. Tisztázatlan eredetű syncopéban a *szervi szívbetegségben nem szenvedő és szabályos EKG-val rendelkező* betegek többségének ájulásos rosszullétei legtöbbször *neurálisan mediált*ak. Ezen csoportba tartozó személyeken – különösen ismétlődő epizódoknál, vagy ha a S komoly sérülést okozott, vagy ha foglalkozásuk nagy rizikóval jár (pilóták stb.) – feltétlenül javallt a tilt testing elvégzése *(head-up tilt table [HUTT]-vizsgálat: a neurálisan mediált reflexes vasovagalis [vasodepressor] neurokardiogén S-k provokálására szolgáló magas szenzitivitású és specificitású noninvazív módszer; ref.).* Szomatikus tünetekkel jelentkező rekurráló ájulásos rosszulléteknél egészséges szívűeken végeztessünk – akár ismételten is – *pszichiátriai vizsgálat*ot pánikbetegség, depresszió, konverziós rendellenességek, hisztéria irányába. Idős betegeknél – ha nem ellenjavallt – 1. a. *carotismasszázs* indikált. Hajlott korú személyeken gondoljunk arra, hogy – mint minden *aggkori* megbetegedés – a S is *multikauzális* eredetű lehet (gyakran polipragmázia is fennáll!), ezért mielőtt intenzívebb beavatkozást végeznénk, előbb a látszólag akár kis jelentőségűnek tűnő multiplex okokat együtt próbáljuk kiküszöbölni, megszüntetni (az eredmény gyakran impresszionáló!).

A fent vázolt módon elvégzett diagnosztikus lépcsők betartásával az esetek nagyrészében oki kórismézhez jutunk. Ha ez nem történne meg, az addigiakat újra kell értékelnünk: a kórelőzmény felvételét megismételjük, a rosszullét szemtanúit (újból) kikérdezzük, szubtilis neurológiai tünetek észlelésekor is neurológussal konzultálunk, rekurráló S-k esetén egész addigi diagnosztikus és esetleges terápiás tevékenységünket kíméletlenül felülbíráljuk.

A szerző, per tangentem néhány megjegyzést fűz a diagnosztikai tesztekhez: 1. A gondos *kórelőzmény és fizikális vizsgálat* akár 40–50%-ban is elvezethet a helyes kórismézhez. 2. Az *EKG* az eseteknek kb. 5%-ában nyújt oki diagnózist. 3. *Laborteszteknek rutinszerű alkalmazása 2–3%-ban. 4. A Holterezés kapcsán az esetek 4%-ában együtt jelenetkezik a releváns aritmia + rosszullét (aritmogén S), 17%-ban az eszméletvesztés ritmuszavar kísérete nélkül lép fel (aritmogén rosszulét kizárható). Az esetek 79%-ában sem ájulás, sem ritmuszavar nem volt észlelhető (aritmiális S mégsem zárható ki, mivel azok epizódikusan jelentkeznek). 5. Beültethető loop-recorder*rel történő folyamatos EKG-monitorozás folyamán az esetek 8–20%-ában ájulást kísérő releváns aritmia volt regisztrálható, 12-27%-ban a rosszullétek szabályos ritmusnál léptek föl. Az esetek 25%-ában az implantábilis eseményrögzítő átlag 2,3 hónap után rögzített a rosszullét(ek) alatt jelentős aritmiát. 6. Az *intrakardiális elektrofiziológiai vizsgálat* kapcsán szívbetegség fennállásakor 21%-ban sikerült kamrai tachycardiát kiváltani, 34%-ban releváns bradycardiát,

14%-ban multiplex ritmuszavar volt indukálható, normális struktúrájú szívnél és szabályos EKG-nál VT 1% gyakorisággal, bradycardia 10%-ban volt kiváltható. 7. A *tilt testing (HUTT-vizsgálat; ref.)* (isoproterenol vagy nitroglycerin provokációval) – 90%-os specificitás mellett – az esetek 66%-ában bizonyult pozitívnak. 8. Az eszközös ideggyógyászati vizsgálatok közül az *EEG* – epilepszia alapos gyanúja esetén is – kevesebb, mint 2%-ban volt diagnosztikus értékű. A *koponya-CT* – gyanú fennállásakor is – csupán 4% gyakorisággal szolgál új információval.

A szervi szívbetegség okozta, az aritmogén eredetű, az ideggyógyászati és egyéb okú betegségek kiváltotta syncopék *kezelésének* ismertetése a dolgozat kereteit meghaladja.

A szerző a *neurálisan mediált syncopék terápiáját* is csak röviden érinti.

Az *atenolol (szelektív béta-receptor-blokkoló; ref.)* 3–4 hét kezelés után szignifikánsan csökkenti a tüneteket.

A *paroxetine (szelektív szerotonin-reuptake-inhibitor; szorongásos depresszív állapotokban, obszesszív-kompulzív kórképekben, pánikbetegségben, agorafóbiás pánikállapotokban; ref.)* lényegesen redukálja a rosszullétek ismétlődését.

Rekurráló vasovagalis ájulásos epizódok válogatott eseteinél alkalmazott *pacemaker-implantáció* eredményei igen bíztatóak.

Autonóm elégtelenségben a választandó szer a *fludrocortison [glükokortikoid és mineralokortikoid aktivitással egyaránt rendelkező gyógyszer: Astonin-H (Merck); jó hatását inkább posztganglionos elégtelenségben tapasztaljuk, kevésbé a preganglionos típusban; ref.].*

Fischer Tamás dr.

Toxikománia

Levomethadyl acetát, buprenorphin és methadon összehasonlító vizsgálata opioid függőknél. Johnson, R. E., Chutuape, M. A., Stain, E. C. és mtsai (Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, 5510 Nathan Shock Dr., Baltimore, MD 21224, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *143*, 1290–1297.

Az USA-ban fontos népegészségügyi probléma az opioid-függőség, mivel 980 000 ember használ hosszú ideje heroint. Az opioid-függőség leküzdésére a késő, 1960-as években vezették be a methadont, majd 1993-ban hozzájárultak a levomethadyl acetát használatához, mivel mindkét vegyület μ-opioid agonista. A buprenorphin csak részben μ-opioid agonista, ezért maximális hatása kisebb, mint a teljes agonistáké. A levomethadyl acetát és a buprenorphin alkalmazásának az a nagy előnye, hogy a betegnek nem kell naponta adni, ami annak köszönhető, hogy hosszú a felezési idejük és hogy a levomethadyl acetát esetében két aktív metabolit keletkezik: a nor-levomethadyl acetát és a dinor-levomethadyl acetát.

Randomizáltan, 220 betegben, 17 héten át vizsgálták, összehasonlítva a levomethadyl acetát (75–115 mg), a buprenorphin (16–32 mg) és magas dózisú (60–100 mg), valamint alacsony dózisú (20 mg) methadon adását követően az opioid dependenciát. Levomethadyl acetát és a buprenorphin-kezelés hetenként háromszor, míg a methadon adása naponta történt. Az alacsony dózisú csoportnál a dózist személyre szabták, de az eredmény még így is gyenge volt. Minden egyes csoportban 55 páciens volt: ezek közül 51% fejezte be a vizsgálatot. A napok számtani középértéke (± SE) a tanulmányban maradt pácienseknél szignifikánsan magasabb volt azoknál, akik levomethadyl acetátot (89 ± 6), buprenorphint (96 ± 4) és magas dózisú methadont (105 ± 4) kaptak, mint azoknál, akiknél alacsony dózisú methadonnal (70 ± 4, p = 0,001) kezeltek. A páciensek egymást követő opioid negatív vizeletmintái legalább 12%-kal eltérnek a csoportok között (p = 0,005); 36% a levomethadyl acetát, 26% a buprenorhin, 28% a magas dózisú és 8% az alacsony dózisú methadon csoportban. Egy 0–100 skálán kifejezve a páciensek drogfogyasztási problémáit; 35 a levomethadyl acetátnál, 34 a buprenorphinnél, 38 a magas és 53 az alacsony dózisú methadonnál (p = 0,0002). Végül is megállapítható, hogy az alkalmazott anyagok lényegesen csökkentik az opioid kábítószerek használatát.

Rengei Béla dr.

Tüdőgyógyászat

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD). Irodalmi áttekintés. Barnes, P. J. (Department of Thoracic Medicine. National Heart and Lung Institute, Dovehause St., London SW3 6LY, UK): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 269–280.

A COPD a krónikus obstruktív bronchitis, az emphysema és a kis légutak elzáródásának összefoglaló elnevezése. A krónikus bronchitis definíciója: 3 hónapnál tovább tartó produktív köhögés, ami 2 egymás után következő évben jelentkezik. Nem feltétlenül jár légúti obstrukcióval. A legtöbb COPD-s betegnél mindhárom főtünet jelen van, de jelentős egyéni különbségek előfordulnak.

A COPD-kutatás sokáig méltánytalanul háttérbe szorult az asthmával szemben, de a növekvő incidencia és az egyre növekvő kezelési költségek ismét a patomechanizmus, illetve az új terápiás lehetőségek kutatására irányította a figyelmet.

Epidemiológia. A COPD prevalenciája nem ismert pontosan. Az USA-ban a vezető halálokok között a 4., de az egyetlen olyan gyakori halálok, amelyiknél a halálesetek száma folyamatosan nő. A WHO előrejelzése szerint a következő 20 évben a mortalitás további növekedése várható.

Molekuláris genetika. A légzésfunkció monitorozása alapján megállapították, hogy a légzésfunkció fiziológiás romlásának felgyorsulása csak a dohányosok egy részénél (fehér férfiak 15, fekete férfiak 5%-ában) következik be. Ez a megfigyelés arra utal, hogy feltehetőleg genetikus okok determinálják, melyik dohányosnál alakul ki légzési rendellenesség. A genetikus faktorok szerepére utal még a fiatalkori COPD családi halmozódása és a COPD különböző fajoknál észlelt eltérő prevalenciája (például a taiwaniaknál a normális tízszerese). A genetikai vizsgálatok nemcsak a rizikó markereit határozhatják meg, de lehetőséget nyújthatnak új terápia kidolgozására is.

Rizikófaktorok. A COPD rizikófaktorai: dohányzás, környezeti szennyezés és alacsony születési súly. Igen valószínű, hogy interakció van a környezeti ártalmak és a genetikus diszpozíció között.

Gyulladás. A COPD-ben jelen lévő krónikus gyulladásos folyamat jelentősen különbözik az asthmában észlelt gyulladástól.

1. Gyulladásos sejtek és mediátorok. COPD-ben a gyulladásos folyamat elsősorban a bronchiolusokat (fibrosis, valamint makrofág- és T-lymphocyta-infiltráció) és a tüdőparenchymát (destrukció, makrofágok, valamint CD8+ T-sejtek felszaporodása) érinti. A szövettani lelet, a BAL és a provokált köpet egyaránt a makrofágok és neutrofilek

felszaporodását mutatja. Eozinofil sejteket csak akut exacerbáció, vagy egyidejű asthma esetén találtak. COPD esetén mediátorok közül a leukotrién-4 és a kemotaktikus neutrofilek, a citokinek közül a TNF-alfa, valamint az interleukin-8 menyisége nő. A gyulladásos sejtek és a mediátorok között valószínűleg interakció van.

A makrofágok száma 5–10-szeresre nő, aktív állapotúak és a sérülés helyén koncentrálódnak. Az aktivált makrofágok és neutrofilek által felszabadított proteázok károsítják a tüdőparanchymát és fokozzák a mucosus váladék termelését. A citotoxikus T-sejtek szerepe még nem teljesen ismert.

2. Proteáz-antiproteáz egyensúly. Régóta ismert, hogy a különböző proteázoknak jelentős szerepük van a tüdőparenchyma kötőszöveti elemeinek károsodásában. Normális körülmények között a proteáz-antiproteáz termelés/működés egyensúlyban van. Emphysemában a proteolitikus enzimek mennyisége, valamint aktivitása nő és ezt már az endogén antiproteázok nem tudják kivédeni. Feltehetőleg azoknál a dohányosoknál alakul ki emphysema, akiknél a proteáz-antiproteáz egyensúly felborul: például genetikus polimorfizmus miatt károsodott proteintermelés/működés esetén.

3. Oxidatív stressz. Az oxidatív stressz fontos szerepére utal, hogy a kilégzett levegő H_2O_2-koncentrációja COPD-ben – főleg akut exacerbáció esetén – megnő és emelkedik a stresszmarker (8-izoprosztán) mennyisége is. Az oxidatív stressz valószínűleg több mechanizmuson keresztül befolyásolja a COPD akut exacerbációja esetén zajló folyamatokat.

4. Szisztémás hatás. A COPD nem légzőszervi hatásai jelentősen rontják a beteg életminőségét. Például a dominánsan emphysemás beteg légzésfunkciós értékektől független testsúlycsökkenése a mortalitás prediktora. A testsúlycsökkenés hátterében nagyobb metabolizmus áll, a váz- és végtagizomzat gyengül. Az izomgyengeség a krónikus hypoxia, az immobilitás és a növekvő metabolizmus eredménye. A szisztémás hatások megismerése alapján a pulmonalis rehabilitáció fontos része lett a váz- és légzőizomtorna, valamint a táplálékbevitel javítása.

5. Módosító mechanizmusok. A COPD-ben észlelt gyulladásos elváltozás és a proteáz egyensúly hiánya, kisebb mértékben a *nem* COPD-s dohányosoknál is észlelhető. Ennek alapján feltételezik, hogy a dohányosok gyorsabb légzésfunkció-romlása az irritációkra adott fokozott válasz, melyet a gyulladásos fehérjék és enzimek nagyobb mértékű termelése, vagy az endogén gyulladásellenes, illetve antiproteáz mechanizmusok károsodása vált ki.

Annak ellenére, hogy a COPD legfőbb oka a dohányzás, ennek elhagyása után nem csökken a légúti gyulladásos válasz. Ez arra utal, hogy bizonyos, egyszer már beindult mechanizmusok állandósítják a gyulladásos folyamatot.

Akut exacerbáció. Az akut exacerbációt a tünetek súlyosbodása és a légzésfunkció romlása jellemzi, elhúzódása rontja az életminőséget. Előidézheti bakteriális vagy vírusinfekció és környezeti ártalmak (hőmérsékletváltozás, levegőszennyezettség). Akut exacerbáció esetén a köpetben nő a neutrofilek száma, valamint az interleukin-6 és -8 koncentrációja. Emelkedik az oxidatív markerek és a kilégzett levegő NO_2-mennyisége.

A gyógyszeres terápia fejlődése. 1. Dohányzás elleni kezelés. Jelenlegi tudásunk szerint a COPD progresszióját csak a dohányzás elhagyásával lehet lelassítani. A nikotinabsztinencia elérésére a gyakorlatban általában nikotinhelyettesítő kezelést (rágógumi, tapasz stb.) alkalmaznak. Jelenleg az újabban bevezetett bupropriont (noradrenerg antidepresszáns) tartják a leghatékonyabb kezelésnek.

2. Új bronchodilatátorok. A COPD hörgőtágító kezelése általában csak kisfokú légzésfunkciós javulást eredményez, de szubjektíve jó hatású. A hosszú távú béta-2-agonisták alkalmazásának előnye még, hogy csökkentik az infektív eredetű exacerbációk számát, mivel a szerek mérséklik a H. influenzae légúti epithelsejtekhez történő adhézióját.

A COPD hatékonyabban kezelhető antikolinerg szerekkel. Jelenleg hosszú hatású, napi egyszeri alkalmazással hatékony antikolinerg szer (tiotropium bromid) kifejlesztése van folyamatban.

3. Antibiotikum. A COPD akut exacerbációjának kezelésére kiterjedten alkalmaznak antibiotikumot annak ellenére, hogy valójában csak bakteriális eredet esetén eredményez javulást. A profilaktikus antibiotikus kezelés eredményességére nincs bizonyíték.

4. Oxigén. Súlyos COPD és krónikus hypoxaemia (paO_2 < 55 Hgmm) esetén indikált az otthoni O_2-kezelés. Ezekben az esetekben az O_2-terápia javítja az életminőséget és csökkenti a mortalitást. Enyhébb fokú hypoxaemia esetén O_2 alkalmazása nem indokolt, mivel ez igen költséges kezelés.

Kortikoszteroidok. Az inhalációs kortikoszteroidot kiterjedten alkalmazzák a COPD kezelésében, annak ellenére, hogy a gyulladást a szteroid csak az esetek kb. 10%-ában mérsékli objektíven. Feltehetőleg azokban az esetekben hatásos, ahol a krónikus gyulladást, illetve az akut exacerbációt a megnövekedett eozinofil szám, illetve a légúti ödéma jellemzi. A kortikoszteroidokat tehát rutinkezelésre nem ajánlják.

Kiegészítő (nem gyógyszeres) kezelés. 1. Noninvazív ventiláció. A maszkkal történő pozitív nyomású lélegeztetés és a tartós O2 használatának kombinációjától látják a legjobb eredményt.

2. Pulmonalis rehabilitáció. A fizioterápiás kezelés javítja a terhelhetőséget és az életminőséget.

3. Sebészeti kezelés. A sebészi kezelés során eltávolítják az emphysemás tüdőrészeket. Így javul a ventiláció és a belégző izmok teljesítőképessége. A betegeket a műtéti terápiára igen nagy körültekintéssel kell kiválasztani. A legjobb eredményeket a lokalizált felsőlebenyi emphysemás területek eltávolításával érik el. Jelenleg nagy multicentrikus vizsgálatban hasonlítják össze a sebészi és a hagyományos kezelés hatékonyságát és költségeit. Eredmények hamarosan várhatók.

Új kezelések. Jelenleg a dohányzás elhagyásán kívül nincs más mód a COPD progressziójának lassítására. A COPD-t kísérő gyulladás és a progresszív proteolitikus károsodás felvetik azt a gondolatot, hogy a celluláris és molekuláris folyamatok jobb megismerése lehetőséget adhat oki gyógyszeres kezelésre.

1. Mediátor-antagonisták. A COPD-ben jelen lévő mediátorok ismerete lehetőséget ad szintézisgátlók és receptor-antagonisták (5-lipogenáz-gátlók, specifikus leukotrién-B4-antagonisták, interleukin-8-antagonisták, tumornekrózis faktor-antagonisták, hatékonyabb és stabilabb antioxidánsok) kifejlesztésére. Nem biztos, hogy egyetlen mediátor antagonizálása klinikai hatást fog eredményezni, hiszen jelen tudásunk szerint a COPD-ben több mediátor játszik szerepet.

2. Proteáz-gátlók. Több proteáz-gátló van kifejlesztés alatt, egyértelmű klinikai hatást azonban egyik esetében sem sikerült bizonyítani. Ennek oka lehet, hogy a COPD-ben több prote-

áznak van szerepe, vagy, hogy ilyen lassan progrediáló betegségben nehéz a klinikai hatékonyságot igazolni. A proteáz-gátlás másik módja az endogén antiproteázok pótlása lehetne.

3. Új gyulladásellenes szerek. Bár a COPD-ben a szteroidok hatástalanok, ez nem jelenti azt, hogy más gyulladásellenes szerekkel nem lehet javulást elérni. A COPD-ben szerepet játszó gyulladásos sejtekre (makrofágok, neutrofilek, citotoxikus T-lymphocyták) a foszfodiészteráz-inhibitorok klinikailag mérhetően is hatékonyak. Több más szer is kifejlesztés alatt áll, de a klinikai vizsgálat szakaszába még nem jutottak el.

4. A gyógyszerek bevitele. Az inhalációs kezelésre használt eszközöket, elsősorban az asthmások számára fejlesztették ki. Ezért a COPD kezelésére – amikor a gyógyszert a kis légutakba és a tüdőparenchymába kell eljuttatni – ezek az eszközök nem optimálisak. A közeljövőben új szisztémás szerek, vagy kisebb szemcséjű aeroszol előállítására alkalmas eszközök kifejlesztése várható.

További fejlődés lehetőségei. A COPD növekvő morbiditása és mortalitása, valamint a magas kezelési költségek miatt a betegség megelőzésére és megelőző kezelésére irányul a figyelem. Meg kell változtatni azt a régebbi szemléletet, mely szerint a COPD kezelhetetlen betegség, hiszen ma már van lehetőség az életminőség javítására. Sajnos, a háziorvosi praxisban nem ismerik fel korán a COPD-t, igen gyakran ugyanis nehezen kezelhető asthmának tartják. A molekuláris genetika fejlődésével várhatóan meghatározhatók lesznek a COPD rizikócsoportjai. Ha a később kifejlesztendő gyógyszerek alkalmasak lesznek a légúti obstrukció progressziójának megelőzésére, akkor különösen fontos lesz, hogy a COPD-t korai szakban, még a tünetek jelentkezése előtt kórismézzék.

Károlyi Alice dr.

Tüdőtuberkulózis

A Mycobacterium tuberculosis tenyésztési eredményének előrejelzése. Gallina, M. és mtsai (Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Azienda Ospedaliere Eugenio Moreli, Via Zibiani 33, 23039 Sondalo (SO), Italy): Chest, 2000, *118*, 28–32.

A légúti váladékok tbc-tenyésztése diagnosztikus célból, a kezelés eredményességének lemérésére, a fertőzőképesség megszűnésének igazolására, illetve gyógyszerérzékenységi vizsgálat elvégzése céljából történik. Modern módszerek alkalmazása esetén a pozitív tenyésztési eredményt 7–12 nap után, a negatívat azonban csak 8–12 hét múlva ismerhetjük meg. Ez a hosszú inkubációs idő késleltetheti a definitív diagnózis alapján bevezethető kezelést, vagy éppen ellenkezőleg felesleges terápiát eredményezhet.

Régebben, a tenyésztési eredmény előrejelzése csak a köpet saválló (AFB) festésének eredménye alapján történhetett. Újabban, az *in vitro* nukleinsav direkt amplifikációs próbákat – AMTDT – hatékonyabbnak tartják. A szerzők az AMTDT-t és az AFB festést egyidejűleg végezték, hogy megállapítsák a két vizsgálat értékét a pozitív tenyésztési eredmény előrejelzése vonatkozásában.

310 tbc-gyanús, vagy már antituberkulotikus kezelésben részesülő beteget vizsgáltak 1996–1997-ben. A tenyésztési eredményhez viszonyítva az AMTDT és az AFB festés szenzitivitása 87,1 és 68,4; specificitása 70,0 és 89,7% volt. Amikor az AMTDT és az AFB festés egyaránt pozitív volt, a szenzitivitás 89,3; a specificitás 96,9% volt. Azokban az esetekben, ahol az AMTDT és az AFB festés eredménye különbözött, az AMTDT szenzitivitása 81,8, specificitása 18,1% volt.

Megállapítják, hogy az AMTDT és az AFB festés eredményének egyidejű ismerete a tenyésztési eredmény pontosabb előrejelzését teheti lehetővé.

Károlyi Alice dr.

A tbc gyors diagnózisára alkalmas laboratóriumi vizsgálatok dilemmái és valós értékük. (Szerkesztőségi közlemény) Heifets, L. (Mycobacteriology Laboratory National Jewish Medical and Research Center, 1400 Jackson St., Denver CO 80206-2761, USA): Chest, 2000, *118*, 4–5.

A tbc feltételezett diagnózisát több mint száz éve a köpet saválló (AFB) festése alapján állítjuk fel. Az eredeti módszer szerint a vizsgálat akkor pozitív, ha 1 ml vizsgálati anyag 100 000-nél több AFB-t tartalmaz. A vizsgálat szenzitivitása a köpet koncentrálásával, illetve fluoreszcens mikroszkóp használatával növelhető.

A gyors tenyésztési módszerek kombinálásával a mikroszkóposan pozitív köpetek többségében 2, a negatívokban 3 hét után lehet a M. tbc növekedését észlelni. A végső, definitív diagnózishoz használt gyors identifikálási technikák (Accu-Probe teszt, magas nyomású folyadékkromatográfia) további 24–48 órát vesznek igénybe. Nyilvánvaló, hogy igen nagy szükség van az AFB festésnél szenzitívebb és a tenyésztésnél gyorsabb laboratóriumi módszerre. A direkt amplifikációs módszer (DAT) bevezetése reménykeltő volt, de a 6 év alatt szerzett tapasztalatok bizonyították, hogy nem szenzitívebb, mint a szabályosan végzett AFB festés, mivel a DAT a mikroszkóposan negatív, tenyésztéssel pozitív esetek csupán 50%-ában pozitív és egyúttal jelentős a téves pozitívak aránya is. A tapasztalatok azt bizonyítják, hogy a DAT legfőbb értéke, hogy alkalmas a tbc-s nem tbc-s eredetű (NMT) saválló pozitivitás elkülönítésére. Ennek különösen azokon a területeken van jelentősége, ahol az NMT prevalenciája magas.

A DAT korlátai ellenére a módszer fejlesztése világszerte folyik, mivel változatlanul nagy a gyors diagnózis iránti igény és a gyártók által kifejtett nyomás. E fejlesztéssel kapcsolatos az amplifikációs M. tbc direkt teszttel (AMTDT) végzett vizsgálat is. A szerkesztőségi közlemény *Gallina és mtsai* munkáját egyértelműen úgy értékeli, hogy az AMTDT nem helyettesíti a hagyományos módszereket. A DAT drága vizsgálat, ezért bevezetése előtt ismerni kell a helyi járványtani viszonyokat (NTM prevalencia) és költség-hatékonyság elemzést kell végezni.

Károlyi Alice dr

Szerzőink figyelmébe!

Tájékoztatjuk tisztelt Szerzőinket, hogy az Orvosi Hetilapban történő megjelenésre szánt tanulmányaik biometriai tervezésében és az értékelés módszereire vonatkozó tanácsadásban készséggel áll rendelkezésükre szerkesztőségi munkatársunk *Dinya Elek dr.* (Munkahelyi telefon: 265-5532)

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Moratóriumi javaslat a xenotranszplantációról

T. Szerkesztőség! Nagy örömmel olvastam *Igaz Péter* kiváló összefoglaló dolgozatát az *Orvosi Hetilap*ban a xenotranszplantációról (*Igaz P.*: Xenotranszplantáció: utópia vagy klinikai realitás? Orv. Hetil., 2000, *141*, 2759–2765.). Az orvostudomány gyors fejlődése új dilemmák elé állítja a szakmai és laikus közvéleményt egyaránt. A jó döntéshez megfelelő információ szükséges. A dolgozat jó arányban és mélységben tárgyalja a xenotranszplantáció kérdését. A vita sok országban túlnő a szakmai kereteken és várhatóan Magyarországon sem lesz másképp. Jelen dolgozat forrásként szolgálhat a későbbiekben a hazai média számára.

A xenotranszplantáció kérdésének eldöntetlenségét jelzi, hogy az Európa Parlament 1999. január végén egy ajánlást fogadott el a xenotranszplantációval kapcsolatban. Ebben az Európa Tanács azt javasolja tagországainak, hogy vezessenek be moratóriumot az emberi xenotranszplantáció vonatkozásában (Recommendation 1399 [1999]), beleértve a klinikai kísérleteket is. Ezt az ajánlást az Európa Tanács Miniszteri Bizottsága nem fogadta el, de felállított egy 12 tagból álló szakértői csoportot, melyet megbízott a xenotranszplantáció jelenlegi helyzetének felmérésével. A tervek szerint a bizottság által kidolgozott, xenotranszplantációval kapcsolatos „state of art" 2001 elejére elkészül és olvasható lesz a világhálón.

A xenotranszplantáció kérdése, azokban az országokban a legégetőbb, ahol a szervátültetés egyéb formáinak lehetőségei kimerültek. Magyarország nincs ebben a helyzetben. Óriási tartalékok rejtőznek mind a cadaver, mind az élő donor transzplantáció vonatkozásában. Ezek a lehetőségek gyorsabban, sokkal kisebb kockázattal és olcsóbban kimeríthetőek, mint amilyeneket a xenotranszplantáció nyújt.

Szőnyi László dr.

T. Szerkesztőség! Köszönöm Szőnyi László dr. méltató szavait a xenotranszplantáció kérdéskörével foglalkozó cikkemmel kapcsolatban. A hozzászólásban megfogalmazott véleménnyel messzemenően egyetértek.

A xenotranszplantáció számtalan problémát vet fel, melyek megnyugtató megoldása a közeljövőben nem valószínű. Ezen problémák között az infektológiai és az etikai kérdések állnak előtérben, mivel nemcsak a xenotranszplantált egyént, hanem az emberi populációt is érintő kérdésekről van szó. Az európai országok többségében a xenotranszplantáció klinikai vizsgálata az elkövetkező években nem várható.

A xenotranszplantáció, mint a szervtranszplantáció alternatív módja, érdekes kutatási terület, mindazonáltal nem biztos, hogy a klinikai gyakorlatnak valaha is része lesz. Nagy előrelépések történtek a xenotranszplantáció immunfolyamatainak vizsgálatában és ezek lehetséges megoldása is közeledett, de egyúttal újabb problémák is felszínre kerültek, melyek a xenotranszplantációval foglalkozó kutatócsoportokat komoly kihívások elé állítják.

Tekintve, hogy a xenotranszplantáció egyelőre kísérleti módszer és a klinikai gyakorlatba történő bevezetése az elkövetkező évtizedben nem tűnik valószínűnek, a donorszervhiány enyhítésére a hagyományos transzplantáció lehetőségeinek bővítése tűnik megfelelőbbnek.

Igaz Péter dr.

Szerkesztőségi kommentár. A xenotranszplantáció az immunológiai, infektológiai kérdések mellett jogi és etikai problémákat is felvet, éppen úgy, mint a sejtek klónozásával kapcsolatos kísérletek. A szervpótlás kérdése különösen azon országokban kerül előtérbe, ahol a donor-utánpótlás elégtelen, különösen ahol vallási, illetve jogi megfontolások miatt a „heart-beat donor" alkalmazása tilos. Hazánkban jelentős donortartalék van, melyet jobb szervezéssel, a transzplantációban csak közvetve érintett kollégák aktivitásának fokozásával (donorok jelzése és felkészítése) feltárható volna. A tudomány újabb kihívása a szövettenyésztés, illetve sejtek klónozásával előállított alkalmazása. A szigetsejt-transzplantáció több évtizedes kísérletes múltra tekint vissza és humán alkalmazása – hazánkban is – ismert eljárás. Újabb közlemények foglalkoznak a májtranszplantációt kiváltó májsejttenyészetek megkísérlésével, az enzimdefektusban szenvedő betegek esetleges klónozott sejtekkel történő gyógyításával. Mindezek a kérdések egyaránt foglalkoztatják mind a gyakorló, mind a kutatóorvosokat, ezért a xenotranszplantációval foglalkozó tanulmány közlését indokoltnak tartottuk az *Orvosi Hetilap* hasábjain.

Írjunk helyesen latinul

T. Szerkesztőség! Burián János második, lényegében változatlan kiadású latin–magyar szótárában (Franklin Társulat kiadásai) a 318. oldalon a következőket olvashatjuk:

festus, -a, -um = ünnepi, dies* f. = az ünnepnap
festum, -i, (n) = ünnep
* a Pirchala – latin nyelvtanban a dies, -ei (m) = nap, egyes számban határnap megjelölésekor *nőnemű*, pl. constituta die = a kitűzött napon.

Az Orvosi Hetilap 2001. 7. számában a 369. oldalon egy viszontválasz 9–10. sorában *post festam* kifejezés szerepel kiemelten. Nos, a fentiek értelmében így ez a kifejezés helytelen, mert a festum szó második névragozáshoz tartozóan semlegesnemű, így a tárgyesete festum. Ha pedig többes számban használnánk a kifejezést, akkor helyesen post festa lenne. Azt gondolom, hogy ha idézünk, pontosan tegyük ezt, vagy nézzünk utána a megfelelő helyen. Ebben a helytelenül leírt kifejezésben tükröződik így egy másik latin mondás: „Si tacuisses, philosophus mansisses" (Ha hallgattál volna, bölcs maradtál volna.). Sajnálatos, hogy a viszontválasz szerzői, akik közül az elsőnek közel 300 közleménye jelent eddig meg, figyelmét elkerülte az általuk idézett latin kifejezés így leírt pontatlansága.

Iványi János dr.

T. Szerkesztőség! Megnyugtató érzéssel olvastuk *Iványi János dr.* hozzászólását, annak tartalma ugyanis újólag arról győzött meg bennünket, hogy a latin nyelv és grammatika alapos ismerői („őrszemei") – mindannyiunk szerencséjére – még itt vannak közöttünk. Levelének azért is örültünk, mert mi magunk is megütköztünk azon, hogy az általunk elküldött hozzászó-

lásban (1) helyesen *(post festa)* szereplő kifejezés (5) a *szerkesztőségi/nyomdai feldolgozás* során egy *m* betűvel „gazdagodott", ami természetesen az eredetileg korrekt írásmódot helytelenné tette. Iványi dr. levelének tehát nem a mi lingvisztikai tájékozatlanságunk, hanem a szerkesztőségi/nyomdai procedúra során elkövetett hiba adott tápot. Ez a tényállítás (az ti., hogy az eredeti változatban a helyes *post festa* szófordulat szerepelt) az *Orvosi Hetilap* Szerkesztőségében archivált/iktatott eredeti példányon bármikor ellenőrizhető.

Másrészről, közléstechnikai szempontból joggal kifogásolható az olyan eljárás, amikor egy tudományos folyóirat szerkesztősége az orvosi publicisztikát (a levél és a kommentár is ezek közé tartozik) *kefelevonat küldése* (*id est*, a szerzők végleges írásos hozzájárulásának beszerzése) *nélkül* jelenteti meg (2). Megjegyezzük, hogy a jelen viszontválasz szerzőinek több levele jelent meg élenjáró angolszász orvosi periodikumokban (Lancet, Annals of Internal Medicine, Journal of Royal Society of Medicine, European Heart Journal, *et cetera*) és egyetlen esetben sem volt példa arra, hogy a folyóirat a hozzászólást vagy levelet a korrektúralevonat előzetes elküldése (*i. e.*, az erre felhatalmazott személy/szerző *s. k. imprimatur* megjegyzésének beszerzése) nélkül adta volna közre (3). Nézetünk szerint a jövőben az Orvosi Hetilap *levelezési rovatának* is igazodni kellene ehhez a *nemzetközileg elfogadott* közléstechnikai gyakorlathoz, abból a célból, hogy a mostanihoz hasonló (mindenki számára kellemetlen) félreértések ritkábban fordulhassanak elő.

Iványi dr. megtisztelő módon egyikünk publikációs tevékenységére is utal, ebben a szövegkörnyezetben azonban fontosabb az a rég múlt körülmény, hogy ugyanezt a levélírót (F. T.) a hatvanas évek második felében *néhai Varga Lajos*, a kiskunfélegyházi *Móra Ferenc Gimnázium* régi vágású pedagógusi szigorral felvértezett latin tanára tanította, s ezeken az órákon bizony végeláthatatlanul „skandáltuk" a legszokatlanabb igeidőket és a korántsem „életszerű" főnévragozásokat. Azt tehát, hogy a *festum* semlegesnemű főnév, a *post* pedig tárgyesetet vonzó elöljárószó, már akkor tudtuk, amikor tizenévesként az akkortájt színre lépő *Beatles*-együttes felvételeit hallgattuk (4). A szigorú Varga „Latyó" tanár úr (a félegyházi „mórás" gimnazisták egymás közt évtizedeken át így nevezték) jóvoltából különálló „memoriterfüzetünk" is volt, amelyben az általános műveltség részét képező latin (és görög) közmondásokat kellett összegyűjteni. A spirálfüzetet a jelen levél első szerzője mindmostanáig féltve őrzi és megnyugvással vette tudomásul, hogy abban az a közmondás is szerepel, amelyet levelének zárórészében Iványi dr. is idéz: „*Si tacuisses, philosophus mansisses.*"

IRODALOM: 1. *Fazekas T., Liszkai G., Rudas L.:* A hypothermiás J-hullám jelentősége és a hazai szakirodalom. Orv. Hetil., 2001, *142*, 369–370. – 2. *Fazekas T., Varró V.:* A magyar nyelvű publikációs tevékenység értékmérése: a hazai szakirodalmi mutató. Etikai és technikai kérdések. In Újságírás és könyvkiadás az orvostudományban. Szerk.: Fehér J., Medicina Könyvkiadó Rt., előkészületben – 3. *Gyurgyák J.:* Szerkesztők és szerzők kézikönyve. Osiris Kiadó, Budapest, 1997. – 4. *Györkösy A.:* Latin–magyar szótár. Második kiadás. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1960. – 5. *Győri Gy.:* Nota bene! Latin kifejezések, elnevezések magyarázatokkal. Tankönyvkiadó Vállalat, Ariadné Könyvek, 1988, 136. old.

Fazekas Tamás dr.
Liszkai Gizella dr.
Rudas László dr.

Szerkesztőségi helyreigazítás:
Mind Iványi Doktor Úrnak, mind Fazekas Doktor Úrnak tökéletesen igaza van, sajnálatos módon a korrektúra készítése során csúszott a hibás „m" az eredetileg helyesen szereplő „post festa" kifejezés végére. A hibáért ezúton is kérjük szíves elnézésüket, ugyanakkor hálásan köszönjük építő hozzászólásaikat, észrevételeiket.

Orvosi Hetilap Szerkesztősége

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Tudományos Kiadó

Fontos értesítés olvasóink és szerzőink számára

Az Orvosi Hetilap Szerkesztőségének címe *2001. május 1-jétől* megváltozott.

***Az új cím:* 1054 Budapest, Zoltán u. 8. V. em.**

1245 Budapest 5., Pf.: 1012 · Tel.: 36 (1) 331-0781 · Fax.: 36 (1) 312-2450 · E-mail: medkiad@mail.matav.hu

Kérjük, hogy a jelzett időponttól kezdve a kéziratokat és valamennyi levelezésüket az új címre juttassák el.

Szerkesztőség

BESZÁMOLÓK

Hathatós segítség irritábilis bél-szindrómában

A BIOGAL-TEVA Pharma Rt. *2001. március 13*-án ismertette az irritábilis bél-szindróma (IBS) terápiájában alkalmazható korszerű Meteospasmyl-készítményt Hotel Flamencóban rendezett sajtótájékoztatón.

Az IBS-ben szenvedők becslések szerint a magyar lakosság 18–20%-át teszik ki. Ez az arány a 65 milliós Franciaország esetében is valószínűsíthető, bár ebben a betegségben szenvedők szégyellik problémájukat, ezért ritkán, vagy csak a súlyos tünetek kapcsán keresik fel orvosukat. Becslések szerint az orvoshoz nem forduló betegek között a nők és a férfiak aránya 2/3:1/3. A tünetegyüttes a 20–50 év közötti aktív dolgozó réteget érinti. Különösen az irodai és/vagy mozgásszegény munkakörben dolgozókat és a középvezetőket. Az IBS kiváltó okai elsősorban a stressz, a túlfeszített életvitel, a helytelen táplálkozás. Az alkohol, a dohányzás és a bélfertőzések tovább ronthatják a betegek állapotát.

Az emésztőcsatorna egészének rendszertelen működése görcsös fájdalmat, puffadást, a székürítés zavarát, hasmenéses és szorulásos állapotokat okoz. A tünetek váltakozva vagy együttesen is előfordulnak. Az új készítmény alverine-tartalma enyhíti a hasi görcsös panaszokat és megszünteti a tranzit rendellenességeit, míg a simethicone a puffadás ellen hatékony. Ez a gyógyszer elsőként választható IBS-ben, mivel e betegségben definíció szerint kizárt a Crohn-betegség, a vastagbélrák, polyposis, diverticulosis.

Az eddigi vizsgálatok szerint kiváló eredményeket értek el, mert a készítmény betegbarát, egyidejűleg több gyógyszert képes kiváltani. Költséghatékony terápiát jelent.

Blázovics Anna dr.

„Életbiztosítási orvostan és geriátria" – tudományos ülés

Budapest, 2001. február 27.

Fehér János, a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság elnöke kezdeményezésére a *Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciójával* közös előadássorozat folyik. Ezúttal a *Budapest Fővárosi Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet* is csatlakozott a rendezéshez. Első alkalommal szenteltek teret önálló ülésen az életbiztosítási orvostan geriátriai vonatkozásainak. *Vértes László* elnök nyitotta meg a programot és üdvözölte a jelenlévőket. Utalt arra, hogy az egyes programok részben hajdani jeles személyiségek életművét, pályáját mutatják be, más alkalmakkor pedig egy-egy fő téma köré csoportosulnak az előadások.

Fehér János professzor *Lengyel Gabriella* tanárnővel tartott előadása az idült májbetegségek prognózisát tárgyalta. Igen didaktikus, kitűnően dokumentált előadás hangzott el, kiemelve a vírusos, valamint az alkoholfogyasztással összefüggő májbetegségek tudnivalóit. Sajnos, rendkívüli módon emelkedik Magyarországon a szeszes italok élvezete, a májcirrhosis előfordulása, a májrák aránya – mindezek következtében mind több az ezek miatt adódó halálozás. Hazánkban a férfiak mintegy 10, a nők 3–5%-a alkoholfüggő.

Horváth Imre és Vértes László *„A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság és a geriátria kapcsolatának históriájából"* címmel az elmúlt 5 esztendő vonatkozó eseményeit vázolta. Az életbiztosítási orvostani szakemberek mind többet foglalkoznak a haladottabb korúakkal.

Vértes László előadása következett: *„Életbiztosítás – kockázatok – geriátria."* Felhívta a figyelmet az idősek multimorbiditására, a multiterápia helytelenségére, a gyógyszer-interakciókra, a különböző kórtani, szomatikus és pszichés tényezőkre. Korányi Sándor professzorra hivatkozott az előadó – jeles elődünk több előadásban, közleményben fogalmazta meg az alapvető igazságot: nem a naptári, hanem a biológiai életkor számít. Munkálataiban külföldi biztosítók adatait idézte, mennyire törődni kell az idősödők betegségeivel. Nagyon helyesen rögzítette azonban, hogy az idős kor önmagában nem betegség!

Szűle Endre és Vértes László új témakört vázolt: *„Vizeletincontinentia – kockázatnövekedés a geriátriában."* Arról esett szó, hogy immár *Magyarországon* is van konkrét epidemiológiai vizsgálat a vizeletincontinenciát tekintve. Banyó Tamás, pápai igazgató, osztályvezető főorvos végezte, eléggé nem dicsérhető lelkesedéssel, hatalmas szakmai anyagot biztosítva. Figyelembe veendő a vizeletincontinentia típusa, stádiuma, az életkor stb.

Az előadások után az üléselnök, Vértes László összefoglalójában kiemelte Fehér János és Lengyel Gabriella hepatológiai munkásságát. Megemlítette, hogy Lengyel Gabriella habilitációs téziseket állított össze *„Új terápiás elvek az idült májbetegségek kezelésében"*. 2000 szeptemberében Fehér János rendezett *Sümegen* igen sikeres országos kongresszust, akkor *Jakab Ferenc* sebészprofesszor kitűnő referátumban ismertette a májsebészet terén alkotott új eljárásait, tapasztalatait. Vértes László örömmel és köszönettel említette, hogy a *Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság* 2001 júniusi kongresszusának egyik fő témájaként az idős kor vonatkozó kérdéseit adta meg az elnök Fehér János.

Fehér János mondotta a zárszót. Elismeréssel említette, hogy milyen hasznos az immár 1997 óta folyó programsorozat. Időszerűnek tartotta, hogy külön tudományos ülés tűzte ki annak összefoglalását, milyen geriátriai ismeretekkel kell rendelkezniük az életbiztosítási orvostant művelőknek. Méltatta Korányi Sándor professzort, aki oly sok területen alkotott maradandót.

Vértes László dr.

Medipharma 2001

A Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) *2001. március 29–31.* között rendezte meg nyolcadszor a MEDIPHARMA Gyógyszerészeti Szakkiállítást és Kongresszust, valamint a Pro Medicina Orvosi Műszer és Egészségügyi Termékek Szakkiállítást a Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömbben. A program a MOTESZ Szövetségi Tanács nyilvános ülésével kezdődött, melyen *Mikola István* egészségügyi miniszter, a rendezvény fővédnöke tartott bevezető előadást. A kormányzatnak fel kell vállalni az egészségügy gazdasági reformját. Az Egészségügyi Minisztérium átfogó intézkedéseket kíván megvalósítani a betegellátás korszerűsítése és a gyógyszertámogatás érdekében. Hozzálátnak a háziorvosi rendszer reformjához is. A kormány célja, hogy 2010-ig érjük el a jelenlegi nyugat-európai egészségügyi ellátási

színvonalat és javítsuk a hazai lakosság életminőségét, egészségi állapotát. Később, a sajtótájékoztatón elhangzott az is, hogy az orvosi alap és alkalmazott kutatások jelenlegi ETT finanszírozása megszűnik és helyette önálló szervezet jön létre, a minisztériumtól függetlenül. Ettől az intézkedéstől azt várják, hogy a nagyobb anyagi támogatás lehetővé teszi a hazai tudomány szinten maradását, fejlődését.

A MEDIPHARMA 2001 rendezvény gazdag programmal készült. 14 szekcióban került megvitatásra a szív- és érrendszeri betegségek új kezelési stratégiája, az idegrendszeri és pszichiátriai betegségek korszerű terápiája, a bőrgyógyászat, gasztroenterológia, reumatológia, oszteológia kérdései, a sürgősségi ellátás, az urológiai daganatok, a nefrológia és a thromboembolia laboratóriumi diagnosztikája. Külön szekció foglalkozott az idős betegek ellátásának aktuális kérdéseivel. Kerekasztal témája volt az orvosi működési jogi szabályozása és az orvosi felelősség kérdése.

A tudományos programokkal egyidejűleg gyógyszerészeti, orvosi műszerek és egészségügyi termékek kiállítása is megrendezésre került. A párhuzamos rendezés lehetőséget ad az egészségügy szabályozott piacának megteremtéséhez, a kínálat-kereslet, a közös érdekek megtalálásához.

Az évek óta sikeresen megrendezett kongresszus és szakkiállítás egyben az orvosi továbbképzés része.

Blázovics Anna dr.

HÍREK

Meghívó

Tisztelettel meghívjuk Önt és munkatársait az öt évvel ezelőtt megalakult *Inko Fórum* Zalaegerszegen, a Zala Megyei Kórházban megrendezésre kerülő kerekasztal konferenciára, melynek témája:
A vizeletinkontinencia kérdései az ezredfordulón
A konferencia programja:
Megnyitó: *Dr. Csidei Irén* főigazgató, Zala Megyei Kórház
Dr. Császár Tamás osztályvezető főorvos, Zala Megyei Kórház
A kerekasztal vitavezetője:
Prof. Dr. Lipcsey Attila egyetemi tanár, tudományos igazgató, elnök (neurológia, psychiátria)
A kerekasztal résztvevői:
Dr. Dolinszky Gabriella (INKO-Line)
Dr. Klauber András (rehabilitáció)
Dr. Matányi Sándor Ph. D. (nőgyógyászat)
Dr. Szüle Endre (urológia)
Dr. Vértes László (geriátria)
Szentesi Csilla (organisatio)
A kerekasztal konferencia időpontja:
2001. június 7. 14.00 óra
A kerekasztal konferencia helyszíne:
Zala Megyei Kórház Diagnosztika Épület IV. emeleti Tanácsterem
(Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1.)

A **Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-magyarországi Szakcsoportja,** a **Semmelweis Kórház** és a **Miskolci Akadémiai Bizottság Orvosi és Egészségügyi Szakbizottsága** *„A geriátria helyzete és feladatai"* címmel megrendezi a Miskolci Gerontológiai Napot.
Időpont:
2001. június 15. (péntek) 10 óra
Helyszín: MAB Székház
(Miskolc, Erzsébet tér 3.)
A tudományos ülésre tisztelettel meghívjuk Önt és Munkatársait.
Érdeklődés: Dr. Molnár Imre
Telefon: 46-363-333/1133 vagy
20-330-9463

A tudományos ülés programja:
10.00–10.20 Megnyitó
Dr. Molnár Imre
főosztályvezető főorvos
Kobold Tamás polgármester
Dr. Koleszár Lajos
kórházigazgató főorvos
Prof. Dr. Kakuk György
egyetemi tanár, elnök
Prof. Dr. Császár Albert
egyetemi tanár, MGT elnöke
Prof. Dr. Kiss János István
MAB OESZB elnöke
10.20–12.00
Üléselnök: *Császár Albert*
Kakuk György
1. *Császár Albert:* A geriátria jelentősége és helyzete napjainkban
2. *Zs. Nagy Imre:* Az öregedés biológiája
3. *Bakó Gyula:* A gyógyszeres kezelés szempontjai idős korban
4. *Degrell István:* Gerontopszichiátria
Megbeszélés
12.00–12.30 Kávészünet
12.30–14.10
Üléselnök: *Bakó Gyula*
Molnár Imre
5. *Molnár Imre:* Gyógykezelés és ápolás geriátriai osztályon
6. *Juhász László:* Fekélybetegség idős korban
7. *Pál Dénes:* Hypertonia és célszerv-károsodás
8. *Pikó Károly:* Sürgősségi kórképek
Megbeszélés
Prof. Dr. Kakuk György: Zárszó

14.30 Állófogadás

A **Nyugat-Magyarországi Egyetem Közgazdaságtudományi Kara** az alábbi másoddiplomás képzéseket indítja a 2001/ 2002. tanévben:

1. *Orvos közgazdász*
Jelentkezhetnek: orvosok, ill. végzős orvostanhallgatók

2. *Gyógyszerész közgazdász*
Jelentkezhetnek: gyógyszerész végzettségűek, ill. végzős gyógyszerész egyetemi hallgatók
A szakirányú továbbképzés célja, hogy az orvosok és gyógyszerészek számára közgazdasági egyetemi szintű képzést nyújtson, amely tudás, szakismeret elsajátításával képesek lesznek közgazdasági és menedzsment munkát végezni. Közgazdasági szakismeret birtokában az egészségügy gazdálkodásában szakmai jártasságot, vezetői ismereteket szereznek.

3. *Egészségügyi menedzsment*
Jelentkezhetnek: egyetemi vagy főiskolai végzettségűek, ill. végzős egyetemi vagy főiskolai hallgatók
A szakirányú képzés célja, olyan szakemberek képzése, akik egészségügyi intézmények vezetési, irányítási és gazdasági feladatainak ellátásához – a megváltozott gazdálkodási körülmények figyelembevételével – dinami-

kus, a gazdasági környezethez alkalmazkodó és az egészségügyi ellátás minőségi javítását szem előtt tartó tevékenységet képesek folytatni.
A képzés helyszíne: Budapest, Sopron, illetve Szombathely (megfelelő számú jelentkező esetén)
A képzés időtartama: 5 félév
Az előadásokat (a tematika függvényében) lehetőség szerint kéthetente pénteken és szombaton tartjuk.

Tanévkezdés: 2001. szeptember 7.

További tájékoztatást nyújt:
a Kar Dékáni Hivatala Sopron
(T/F: 99/518-362,
T.: 06-30-300-3384)
és a Prognózis 2000 Alapítvány,
Budapest (T/F: 1-349-7543,
T.: 349-6936)

Jelentkezési határidő:
2001. augusztus 22-ig folyamatosan.

A **Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság (MÉBOT) VI. Nemzeti Kongresszusa** és a **Lengyel Életbiztosítási Orvostani Társaság (PAIM)** szervezésében *I. Közép-Kelet-Európai Biztosítási Orvosi Konferencia – az ICLAM védnökségével –*
Balatonaliga 2001. június 1–2.

2001. június 1. (péntek)

9.00–11.00 Regisztráció
11.00–11.05 Megnyitó
Prof. Dr. Fehér János a MÉBOT elnöke
11.05–11.30 Üdvözlések
Dr. Raymond Gill az ICLAM elnöke
Dr. Krzysztof Grzylinski a PAIM elnöke
11.30–13.00 I. Szekció

Elnök: *Fehér János*
Szekulesz Judit
Underwriting Life Assurance in the Elderly (20 perc)
Siegfried Akermann (Németország)
Időskori biztosítás – geriátriai szemmel (12 perc)
Vértes L., Horváth I.
Presentation about ICLAM Congress in Sydney (20 perc)
Zuzanna Guzel (Lengyelország)
Utasbiztosítás és Biztosítási Orvosszakértés (12 perc) *Bíró S.*
Jelentős összegű egészségügyi költségtérítéssel járó 1999. és 2000. évi utasbiztosítási kárügyek összehasonlító elemzése (12 perc)
Révész I., Járitz Orsolya
Prevenciós szűrővizsgálatok egészséggazdaságtani összefüggései (12 perc)
Boncz I., Mészáros L., Sebestyén A.
13.00–14.30 Ebédszünet
14.30–16.00 II. Szekció

Elnök: *Bíró Sándor*
Lengyel Gabriella
Medical Aspects of Imparied Annuities (20 perc)
Raymond Gill (Anglia)
Kardiovaszkuláris kockázati tényezők előfordulása aktív munkavállalói körben (15 perc) *Kricsfalvi P.*
Epidemiology of cancer situation in Poland (20 perc)
Krzysztof Grzylinski (Lengyelország)
A hagyományos és genetikai faktorok szerepe a vastag- és végbélrákok szűrésében (15 perc) *Ottó Sz.*
Fecatwin-szűrés lehetősége az életbiztosításban (15 perc)
Vámosi-Nagy I., Ottó Sz.
16.00–16.15 Kávészünet
16.15–17.30 III. Szekció

Elnök: *Kalabay László*
Olajos Márta
Current situation of health insurrance in Poland (20 perc)
Jirzy Nowak (Lengyelország)
A Kelen Kórház szerkezete és működése (15 perc)
Szabó K., Kövesd Zsuzsa
Csépai Károly dr. munkássága és aktualitása a biztosítási orvosszakértői véleményadás szakmai követelményeiről (15 perc)
Horváth I., Vértes L., Melles Márta
ICLAM-kongresszus ausztrál hangszerelésben (15 perc) *Rádi A.*
17.30–18.20 Közgyűlés
20.00 Fogadás

2001. június 2. (szombat)

9.00–10.45 IV. Szekció

Elnök: *Papp János*
Szász András
Model of the three – Pillar system for the health insurrance in the CEE countries (20 perc)
Dario Lovric (Horvátország)
Életbiztosítási kockázat-elbírálás újabb rizikótényezőjének vizsgálata (15 perc)
Kiss L., Mojzes L.
Új eszközök az egészségi kockázatmanagementben (15 perc)
Pásztor Henriette
Szemléletváltás az egészségi kockázat-managementben (15 perc) *Rádi A.*
10.45–11.00 Kávészünet
11.00–13.00 V. Szekció

Elnök: *Révész István*
Rádi Attila
How hypertension can be approached by the insurer (20 perc)
Wolfgang Munda, Stefan Szeless (Ausztria)
A diabetes mellitus primer és szekunder prognosztikai lehetőségei az új évezredben (15 perc) *Bíbok Gy.*
A rendszeres alkoholfogyasztás biztosítási orvosszakértői megállapíthatóságának kérdései különösen neurológiai vonatkozásban (15 perc)
Horváth I., Szűcsné Hoffmann Kornélia
HPV-fertőzöttség vizsgálatának jelentősége a nőgyógyászati malignomák rizikójának megítélésében (15 perc)
Bánhidy F., Melczer Zs.

13.00 Zárszó: *Prof. Dr. Fehér János*

Adományok az árvízkárosultaknak
A BIOGAL-TEVA Pharma Rt. 15 500 doboz Bummm Robi C-vitamin rágótablettát adományozott különféle alapítványoknak, általános iskoláknak, valamint 20 000 dobozt az árvízkárosultaknak, mintegy 11 millió forint értékben.

Németh Krisztina
FerlingPRess

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

BICOM (4.0 verzió) allergiavizsgáló és diagnosztikai terápiás készülék tartozékokkal, tesztkészlettel lízingből visszavett, portfólió tisztítás miatt eladó 2.000.000.- Ft + Áfa összegért, illetve tartós bérbe vehető.
További információ:
Virág József 06-20-9656-052

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet (5600 Békéscsaba, Gyulai út 18., 5601 Békéscsaba, Pf. 49) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:
Traumatológia: 1 fő szakorvos,
Fül-orr-gége: 1 fő szakorvos,
Belgyógyászat: 2 fő szakorvos,
Ortopédia: 1 fő szakorvos.
Pályázati feltételek: orvosi diploma, szakvizsga, Országos Orvosi Nyilvántartás igazolása, MOK tagság igazolása.
Bérezés Kjt. szerint. Családosoknak lakás is szóba jöhet. Egyedülállóknak garzonlakást biztosítunk.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatokat a kórház (5601 Békéscsaba, Pf. 49.) dr. Nagy Balázs főigazgató főorvos címére kell benyújtani.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház- és Rendelőintézet** *Gyermek-szakrendelője* (1042 Budapest, Jókai u. 1.) felvesz:
– gyakorlattal rendelkező *szemész szakorvost.*
Mellékállású foglalkoztatás is lehetséges.
Bérezés: Kjt. szerint;
– gyermekgyakorlattal rendelkező *orr-fül-gége szakorvost.*
Csak délelőtti műszakban való foglalkoztatás.
Bérezés: Kjt. szerint.
Jelentkezés:
dr. Lengyel Zsuzsa ügyvezető főorvosnál. Tel.: 369-2333

A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház** főigazgató főorvosa (1145 Budapest, Uzsoki u. 29.) pályázatot hirdet az *Onkoradiológiai osztályra: 3 fő orvosi állás* betöltésére, egy–két éves gyakorlattal rendelkező, szakvizsga nélküli, illetve szakvizsga előtt álló orvos részére.
Feltétel: sugárterápia, klinikai onkológia iránti érdeklődés, megfelelő szintű idegennyelv-ismerete.
Pályázati határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.
A pályázat benyújtása: dr. Golub Iván főigazgató főorvos úrhoz
(1145 Budapest, Uzsoki u. 29.).

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a *III. Belgyógyászati Osztályra többéves haematológiai gyakorlattal rendelkező belgyógyász szakorvos* részére.
Pályázati feltételek: orvosi működéshez szükséges dokumentumok.
A pályázatokat az intézmény címére (1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani az Egészségügyi Közlönyben történt megjelenés után 30 nappal.

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet Kemoterápia „C" és Klinikai Farmakológiai Osztályra *orvos munkakör* betöltésére.
Feltételek: kardiológus szakorvos vagy kardiológiai gyakorlattal rendelkező belgyógyász szakorvos jelentkezését várjuk.
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 **Keszthelyi Városi Kórház** pályázatot hirdet *sebész, érsebész szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló kolléga részére.
Bérezés, lakás megegyezés szerint.
Érdeklődni: dr. Benedek György osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 83-311-060/1200
Pályázat benyújtása: dr. Szenkovszky Adrienne mb. igazgató főorvoshoz, 8360 Keszthely, Ady E. u. 2.

Zirc Város Önkormányzata pályázatot hirdet a **zirci II. számú házi-gyermekorvosi szolgálat** *gyermekorvosi állásának* betöltésére. Jelenleg közalkalmazotti jogviszonyban, a későbbiekben esetleg vállalkozói formában.
Pályázati feltétel: gyermekszakorvosi szakvizsga.
Gyermekszakorvos-aneszteziológus házaspár előnyt élvez.
Előnyt jelent a praxisjoggal való rendelkezés.
Pályázathoz mellékelni kell: szakmai önéletrajzot, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt, iskolai végzettséget igazoló diploma és szakorvosi végzettséget igazoló oklevél másolatot.
Bérezés: Kjt. szerint.
Lakást biztosítani nem tudunk.
Pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben való megjelenéstől számított 30 nap.
Az állás betölthető: a pályázati elbírálást követően azonnal.
A pályázatot Zirc Város Polgármesteréhez (8420 Zirc, Március 15. tér 1. Tel.: 88-414-475) kell benyújtani.

A **Budai Irgalmasrendi Kórház** Urológiai Osztálya szakorvos jelentkezését várja.
Angolnyelv-tudás előny.
Tel.: 438-8400/1391

A **MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet Budapest** (1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111.) pályázatot hirdet a *Fül-orr-gége Osztályon* megüresedett szakorvosi állásra.
Az állás azonnal betölthető. Bérezés a Kjt., illetve a Kollektív Szerződés szerint. MÁV utazási kedvezmény (a családtagok részére is) biztosított.
Jelentkezés: Fül-orr-gége Osztályon, dr. Paput László osztályvezető főorvosnál. Tel.: 475-2600/1742

A **BM Központi Kórház és Intézményei** (1071 Budapest, Városligeti fasor 9–13.) főigazgatósága *szervező főorvost* keres.
A munkakör betöltésének feltételei: általános orvosdoktori diploma, társadalomorvostan szakorvosi szakképesítés, magyar állampolgárság, egészségi alkalmasság, büntetlen előélet.
A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, diploma és szakorvosi szakképesítés, valamint egyéb képzettséget, ismeretet tanúsító okiratok másolata, OONY igazolvány másolata (alapnyilvántartásba vételről igazolás), MOK-tagság igazolása, működési nyilvántartásba vétel igazolása, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

A pályázatokat dr. Bedros J. Róbert főigazgató főorvoshoz 3 példányban kérjük benyújtani, a pályázati hirdetmény megjelenését követő 30 napon belül.

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** kórházigazgatója pályázatot hirdet az alábbi *vezető főorvosi munkakörök* betöltésére:
– pulmonológiai osztályos háttérrel működő TBC Gondozó vezető főorvosi,
– pathológiai osztályon osztályvezető főorvosi,
– anaesthesiológia-intenzív terápiás osztályon osztályvezető főorvosi állásra.
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés. Vezetői gyakorlat, illetve a pulmonológia esetén allergológiai képesítés előnyt jelent. Szakmai elképzelések megvalósítását messzemenőleg támogatjuk.
Bérezés és lakás: megbeszélés tárgyát képezi.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, kamarai tagságról szóló igazolást, erkölcsi bizonyítványt, vezetői elképzelést.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház kórházigazgatójához, Ajka, Korányi F. u. 1. 8401 kell benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** kórházigazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre:
– mozgásszervi rehabilitáció: 1 fő szakorvos,
– szemészet: 1 fő szakorvos,
– belgyógyászat: 1 fő szakorvos,
– csecsemő–gyermekgyógyászat: 1 fő szakorvos,
– anaesthesiológia-intenzív terápia: 2 fő szakorvos,
– gyógyszerészeti osztály: 2 fő gyógyszerész.
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés. Szakképesítés megszerzése előtt állók jelentkezését is várjuk. Szakmai elképzelések megvalósítását messzemenőleg támogatjuk.
Bérezés: Kjt., illetőleg megegyezés szerint. Lakás: megbeszélés tárgyát képezi.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház mb. orvosigazgatójához, Ajka, Korányi F. u. 1. 8401 kell benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.

A **Fővárosi Önkormányzat Nyírő Gyula Kórháza** (1135 Budapest, Lehel u. 59.) azonnali belépéssel *Patológiai és a Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Osztályára sürgősen szakorvosokat* keres.
Pályázati feltétel: magyar állampolgárság, büntetlen előélet, szakmai és személyes adatokat tartalmazó önéletrajz, diploma és szakorvosi bizonyítvány-másolatok, MOK-tagság, ONY-ba vétel, esetleges nyelvvizsga és egyéb bizonyítvány-másolatok, erkölcsi bizonyítvány, nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az elbírálók megtekinthessék.
A pályázat benyújtási határideje: a megjelenéstől számított 30 naptári nap.
Pályázat: 1 példány a kórház főigazgatója részére,1135 Budapest, Lehel u. 59. 11. ép. II. em.

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

Szerkesztőség

Springer
TUDOMÁNYOS KIADÓ

Értesítjük kedves olvasóinkat és partnereinket, hogy kiadónk irodája elköltözött.

Elköltöztünk!

Új címünk: **1012 Budapest, Márvány u. 17. VII. emelet**
Levélcímünk: 1463 Budapest, Pf. 857. *Telefon:* 224-2502. *Fax:* 224-2501. *E-mail:* sprinkia@mail.matav.hu

Felhívjuk szíves figyelmüket, hogy 2001. május 15-től *könyv értékesítési ügyekben* illetékes nagykereskedelmi partnerünk a **SAXUM Könyv Kft.** 1134 Budapest, Szabolcs u. 4. *Telefon:* 349-0773. *Fax:* 329-0801.

Kiadványaink referencia boltja: **MEDIPRINT-LAM Könyvesbolt,** 1053 Budapest, Múzeum krt. 17. *Telefon:* 317-4947. *Fax:* 484-0023.

TENAXUM®

RILMENIDIN 1mg



Az új, racionális és fiziológiás hatásmechanizmus, az I_1 imidazolin receptorokhoz történő szelektív kötődés révén valósul meg

Egyidőben kötődve az agytörzs és vese I_1 imidazolin receptoraihoz, új lehetőség a hypertonia kezelésében

Optimális adagolás: *1 tabletta naponta*

Rövidített alkalmazási előírás:

ATC: C02A C06

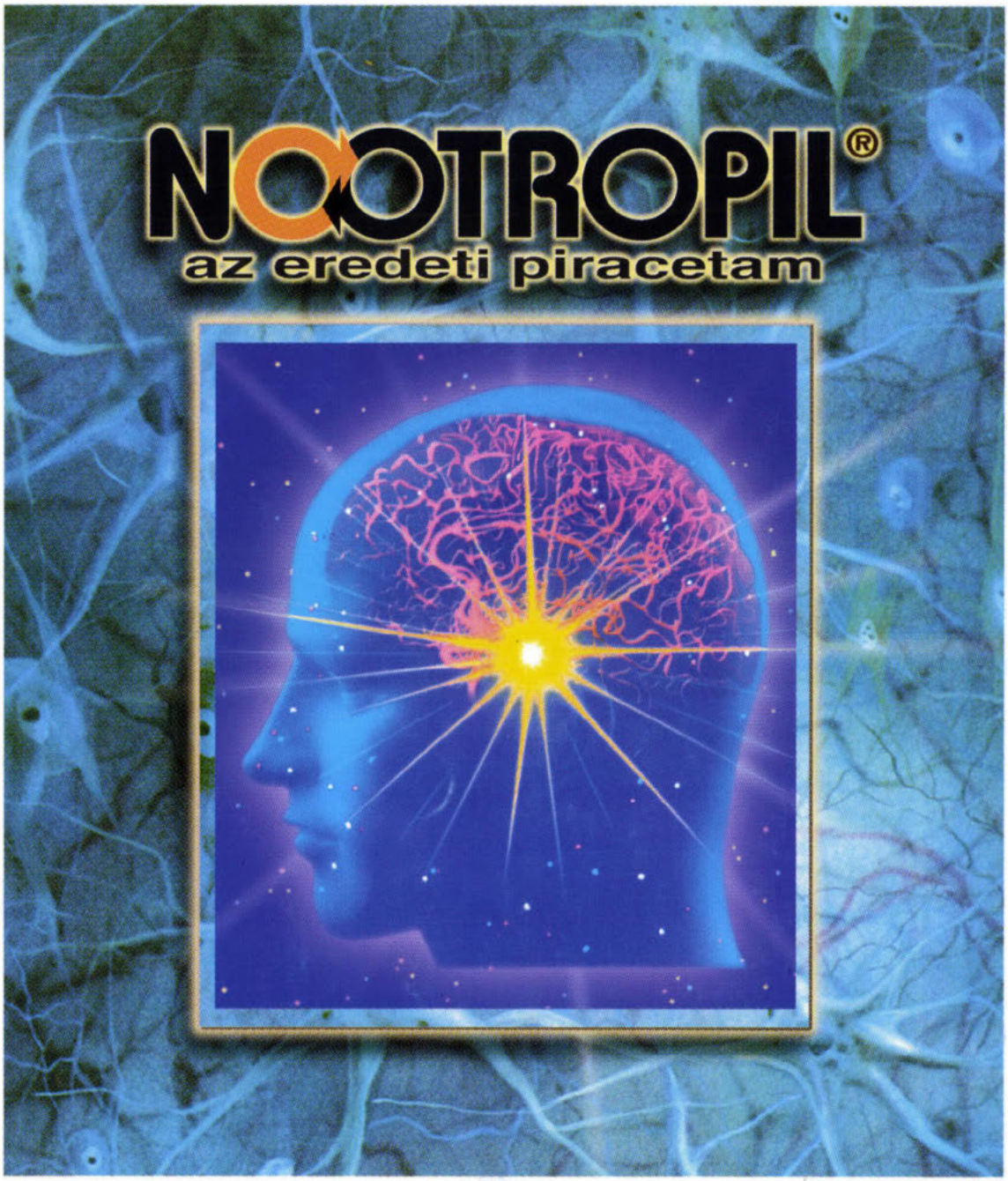
Tenaxum 1 mg tabletta. Hatóanyaga, a rilmenidin, antihypertensiv hatású oxazolin származék. Az I_1 imidazolin receptorokon kifejtett agonista hatás miatt mind centrálisan, mind perifériásan gátolja a szimpatomimetikus aktivitást, ezáltal csökkenti az artériás vérnyomást. **Hatóanyag:** 1 mg rilmenidinum (1,544 mg rilmenidinum phosphoricum formájában) tablettánként. **Javallatok:** Essentialis hypertonia. **Ellenjavallatok:** Rilmenidinnel szembeni túlérzékenység. Sick sinus syndroma, sinoauricularis block, II. vagy III. fokú AV-block. Bradycardia (nyugalmi pulzus <50/min). Malignus arrhythmia. Súlyos szívelégtelenség. Súlyos depresszió. Előrehaladott veseelégtelenség (creatinin clearance <30 ml/perc, krónikus dialysis). Terhesség, szoptatás (ld. Figyelmeztetés is). **Adagolás:** *Felnőttek*: 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 30ml/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-blockolókkal történő kombinálása esetén (különösen nem cardioselectiv szerek esetében, hasonlóan az egyéb centrálisan ható, szimpatikus aktivitást csökkentő szerekhez) a Tenaxum kezelést csak a ß-blockoló kezelés leépítését követően néhány nappal később javasolt felfüggeszteni (vérnyomásemelkedés veszélye miatt). **Figyelmeztetés:** 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, éberségi 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.

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
1146 Budapest, Hungária krt. 179-187. Tel.: 469-2222

Az első vonalbeli vérnyomáscsökkentő hatás kiváló tolerálhatósággal párosul minden hypertoniás beteg esetén

Új



Kiszerelés

1200 mg tbl. 100x, 60x • *800 mg tbl. 150x, 90x*
• ***3 g inj.*** *15 ml 20x, 4x,* • *12 g infusio 60 ml* • *33%-os oldat 125 ml*

Javallatok:

• *dementia, memóriazavarok, korfüggő feledékenység* • *TIA/stroke* • *stroke következményei*
• *vertigo* • *myoclonus* • *tanulási nehézségek*

UCB Magyarország Kft.
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.
Telefon: 391-0060, Fax: 275-2998